

ENSEIGNEMENT DE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA TERRE (SVT)
°° SCIENCES DE LA VIE °°
>> Cours <<

Chapitre 13

La transmission de l'information génétique au cours du cycle cellulaire

Une étude centrée sur l'exemple des Eucaryotes

COURS COMPLET RÉDIGÉ

Objectifs : extraits du programme

Savoirs visés	Capacités exigibles
SV-F-1-2 La transmission de l'information génétique au cours des divisions cellulaires chez les Eucaryotes	
Chez les Eucaryotes, le matériel génétique est dupliqué au cours de la phase S interphasique qui précède toute division cellulaire. La réplication semi-conservative de l'ADN est assurée par des ADN polymérases. C'est un processus avec un faible taux d'erreur qui assure la conservation globale de l'information génétique. <i>Les connaissances sur les ADN polymérases ont permis d'élaborer des méthodes d'amplification in vitro de l'ADN.</i>	- Expliquer le principe de polymérisation par l'ADN polymérase. - En se basant sur le fonctionnement des ADN polymérases, expliquer le principe de la PCR.
Précisions et limites : <i>La diversité des ADN polymérases n'est pas attendue. On insiste juste sur la nécessité d'amorce pour les ADN polymérases, de la complémentarité des bases et de la polarité 5'-3' pour la synthèse des acides nucléiques. Aucune protéine du système de réplication autre que l'ADN polymérase n'est à présenter. Le détail des mécanismes de correction des erreurs et de réparation de l'ADN n'est pas au programme. En revanche, l'ordre de grandeur du taux d'erreur de la réplication est indiqué.</i>	
Le cycle cellulaire des cellules eucaryotes comprend une interphase et une mitose. Le matériel génétique est dupliqué pendant la phase S (réplication). Le matériel génétique est réparti équitablement entre les 2 cellules filles au cours de la phase M. Le cycle cellulaire est contrôlé. Le passage d'une étape à une autre est sous le contrôle de signaux extracellulaires et de facteurs internes notamment liés à l'intégrité de l'information génétique.	- Estimer l'ordre de grandeur de la durée des différentes phases d'un cycle cellulaire à partir de résultats expérimentaux. - Interpréter des résultats mettant en évidence un contrôle du cycle cellulaire.

Précisions et limites : <i>Aucun mécanisme moléculaire n'est attendu : on signale seulement l'existence de points de contrôle dont le franchissement autorise la poursuite du cycle, sans aucun détail. La multiplication des virus est traitée dans la partie sur l'expression des génomes.</i>	
Les chromosomes répliqués, à 2 chromatides, se condensent progressivement au cours des prophases de mitose et de méiose I.	- Représenter la structure d'un chromosome métaphasique (centromère, télomère, kinétochore).
Précisions et limites : <i>Aucun détail moléculaire n'est attendu.</i>	
Le processus mitotique assure une égale répartition des chromosomes entre les deux cellules-filles grâce à l'intervention de protéines (notamment du cytosquelette). La cytokinèse permet la séparation des deux cellules-filles.	- Expliquer comment le processus mitotique, et en particulier le fonctionnement du fuseau de division, permet l'égale répartition des chromosomes, donc de l'information génétique. - Illustrer le processus de cytokinèse chez les Métazoaires et les Embryophytes. - À l'aide de différentes techniques microscopiques, repérer les différentes phases de la mitose, l'organisation des chromosomes et du fuseau de division.
Précisions et limites : <i>On considère uniquement la mitose de cellules pour lesquelles la division cellulaire suit la division nucléaire. On se limite aux mécanismes de base et à l'existence du fuseau de division. Des molécules comme les cohésines et les séparases par exemple ne sont pas exigibles.</i>	
La méiose est une série de deux divisions successives précédée par une interphase. Elle permet de passer d'une phase diploïde à une phase haploïde. C'est une des étapes de la formation des gamètes et des méiospores chez les organismes à reproduction sexuée.	- Expliquer comment le processus méiotique permet d'aboutir à 4 cellules-filles haploïdes à partir d'une cellule-mère diploïde. - Représenter schématiquement les caractéristiques cytologiques et chromosomiques de la méiose. - À l'aide de différentes techniques microscopiques, repérer les différentes phases de la méiose, l'organisation des chromosomes et du fuseau de division.
Précisions et limites : <i>Les acquis du lycée sur les brassages génétiques sont remobilisés.</i>	
Liens : Organisation de la cellule bactérienne et eucaryote (SV-C-2) Acides nucléiques (SV-D-2-3) Brassages génétiques en méiose (SV-F-4) Formation des gamètes, des méiospores et des gamétophytes (SV-G) Diversité génétique comme base de diversité du vivant (SV-K)	

} Voir chapitre 12

Introduction

On appelle **cycle cellulaire** l'ensemble des événements, notamment génétiques, de la vie d'une cellule allant de sa formation à sa division. Chez les Eucaryotes, ce cycle cellulaire comprend donc typiquement :

- Une phase de **division cellulaire** au cours de laquelle chaque cellule-fille reçoit la même information génétique (à quelques rares mutations près – sauf méiose) ;
- Une **longue phase située entre deux divisions cellulaires** nommé **interphase**, au cours de laquelle la cellule croît, assure ses fonctions et se prépare à la division, notamment en dupliquant son matériel génétique.

Chez les organismes procaryotes, réplication du matériel génétique et division peuvent se chevaucher et le cycle cellulaire est plus difficile à caractériser.

Ce cycle cellulaire peut s'arrêter lorsqu'une cellule est hautement différenciée ; elle ne se divise alors plus et entre en phase G0. Les divisions cellulaires, très nombreuses au cours du développement mais permettant aussi le renouvellement cellulaire tout au long de la vie des organismes, sont contrôlées tant par une machinerie cellulaire interne que par des signaux extracellulaires, ce qui assure le synchronisme des divisions entre elles et éventuellement avec les rythmes environnementaux.

Comment le cycle cellulaire se déroule-t-il et est-il contrôlé ?
Comment l'information génétique est-elle conservée au cours du cycle cellulaire et notamment lors de la duplication du matériel génétique ?
Comment l'information génétique est-elle équitablement répartie entre les cellules-filles lors des divisions cellulaires mitotiques ?

Quelques rappels (important !)

- On appelle **caryotype**
- Soit le **nombre de chromosomes présents dans une cellule** (« garniture chromosomique » dans le cours de certains anciens professeurs).
- Soit le **cliché micrographique des chromosomes contenus dans une cellule** (sens originel).
- On appelle **pléïdie** le **nombre de lots de chromosomes de même type présents dans une cellule** ; on la note à l'aide du symbole n affecté d'un coefficient correspondant justement à la pléïdie.
Ex. 1 seul lot de chromosomes = **haploïdie** = n ; 2 lots de chromosomes (2 chromosomes par paire) = **diploïdie** = $2n$; 3 lots de chromosomes (3 chromosomes par « paire ») = **triploïdie** = $3n$; etc.

On note le caryotype et la pléïdie conjointement de la façon suivante :

- Ex. $n = 23$ désigne une cellule haploïde comprenant 23 chromosomes (cas des gamètes humains).
- Ex. $2n = 46$ désigne une cellule diploïde comprenant 46 chromosomes (cas de quasiment toutes les cellules humaines), soit 23 paires de chromosomes.

Attention ! L'état (simple ou double) des chromosomes n'impacte pas cette notation !

- On appelle **chromatide** une molécule linéaire d'ADN (associée à des protéines variées) contenue dans un génome eucaryote.
- Un **chromosome** (eucaryote) correspond :
 - Soit à une seule chromatide : on parle alors de **chromosome simple** = **chromosome monochromatidien**.
 - Soit à deux chromatides associées ensemble par un centromère et génétiquement identiques entre elles, aux erreurs de réplication près (on les appelle **chromatides sœurs**) : on parle alors de **chromosome double** = **chromosome bichromatidien** = **chromosome dupliqué**.
- Un **gène** (s. str. = **gène protéique**) est fondamentalement un fragment d'ADN qui code la séquence peptidique d'un polypeptide (c'est donc une sorte de « plan de montage » de protéine). La partie effectivement codante d'un gène (la séquence codant rigoureusement la protéine) peut être appelée un **cistron**.

Le gène comme unité de transcription (définition moderne) sera abordé dans le chapitre suivant.

- Un gène occupe une position précise sur son chromosome qu'on peut nommer **locus**.
- Les différentes versions d'un gène (c'est-à-dire les séquences nucléotidiques possibles de ce gène) constituent des **allèles**.
- Chez une espèce diploïde qui possède deux fois le même gène (un sur chaque chromosome homologue), on dit que l'individu est :
 - **homozygote** s'il possède deux fois le même allèle ;
 - **hétérozygote** s'il possède deux allèles différents.
- Dans le cas d'un individu hétérozygote pour un gène donné, on appelle :
 - **allèle dominant** celui qui s'exprime ;
 - **allèle récessif** celui qui ne s'exprime pas.
- Il arrive que les deux allèles soient coexprimés, on les dira alors **codominants**.

I. Le cycle cellulaire eucaryote, un ensemble d'étapes de vie cellulaire sous contrôle interne et extracellulaire

Capacités exigibles

- ✓ Estimer l'ordre de grandeur de la durée des différentes phases d'un cycle cellulaire à partir de résultats expérimentaux.
- ✓ Interpréter des résultats mettant en évidence un contrôle du cycle cellulaire.

A. Le cycle cellulaire, étapes de la vie d'une cellule notamment caractérisées par une conservation de l'information génétique

1. Notions de cycle cellulaire, mitose (phase M), méiose

- On appelle **cycle cellulaire** l'ensemble des événements, notamment génétiques, de la vie d'une cellule allant de sa formation à sa division.
- Il existe deux types de divisions cellulaires. On distingue :
 - La **mitose au sens large** ou **phase mitotique (phase M)** – qui est généralement celle à laquelle on fait référence quand on parle de « division cellulaire » sans plus de précision – qui est la **division d'une cellule-mère en deux cellules-filles génétiquement identiques entre elles et génétiquement identiques à la cellule-mère (à quelques éventuelles erreurs près)**, du moins en ce qui concerne le génome nucléaire. Cette division comprend une **division du noyau** ou **caryocinèse** ou encore **caryodièrese** (ou **mitose au sens strict** des auteurs anglo-saxons*) et une **division du cytoplasme** ou **cytocinèse** ou encore **cytodièrese**.

Notons bien que le **nombre de chromosomes est maintenu** suite à la **mitose** : si la **cellule-mère** est **diploïde**, les **cellules-filles** obtenues par **mitose** seront **diploïdes** aussi (et si la cellule était haploïde, les cellules-filles seraient haploïdes – ce qui ne se rencontre pas chez les Mammifères).

* Attention, **chez certains auteurs récents notamment anglo-saxons, seule la caryocinèse est appelée « mitose » (sens strict)**. Nous gardons toutefois **ici l'usage traditionnel historique** encore largement conservé en Allemagne et en France : quand nous parlons de « mitose », c'est **au sens large**.

- La **méiose** qui est la **division d'une cellule-mère diploïde en quatre cellules-filles haploïdes (ou moins lorsque certaines cellules dégénèrent)**. Il s'y déroule un **brassage génétique**. La méiose comprend **deux divisions qui se suivent** : la **division réductionnelle** et la **division équationnelle**.

Notons bien que le **nombre de chromosomes est divisé par deux** lors de la **méiose**.

2. Rappel : la notion de chromosome simple (= à une chromatide) et de chromosome double (= à deux chromatides) [important]

Attention, les notions de ce paragraphe ont été vues plusieurs fois dans l'enseignement secondaire et sont absolument majeures. AUCUN CADEAU NE VOUS SERA FAIT, ni à l'écrit, ni à l'oral, sur ces notions. Aucune confusion sur le vocabulaire ne doit subsister !

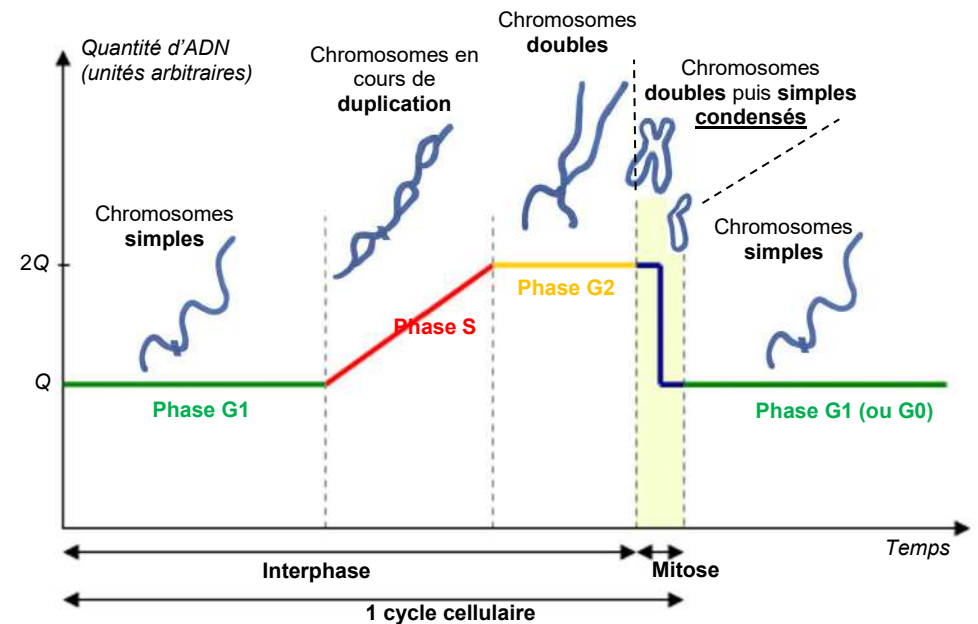
- Chez les organismes eucaryotes, **une molécule d'ADN linéaire que l'on trouve dans le noyau** s'appelle une **chromatide**. L'ADN y est associé avec des protéines variées comme les **histones** (revoir le **chapitre 12**).

Attention à ne surtout pas confondre le terme « **chromatine** » (avec un N) qui désigne l'**état décondensé de l'ADN lors de l'interphase**, et le terme « **chromatide** » (avec un D) qui désigne une **longue molécule d'ADN linéaire (associée à des protéines)** – ce dont nous parlons ici.

- Un **chromosome** correspond :
 - Soit à **une seule chromatide** : on parle alors de **chromosome simple** ou de **chromosome monochromatidien**.
 - Soit à **deux chromatides** : on parle alors de **chromosome double** ou **chromosome bichromatidien** (= **chromosome dupliqué**). Dans ce cas, **les deux chromatides sont identiques et reliés entre elles par une zone nommée centromère**. Ces deux chromatides sont appelées **chromatides sœurs**.

Dans cette liaison interviennent notamment des **protéines associant les deux chromatides** qu'on nomme **cohésines**.

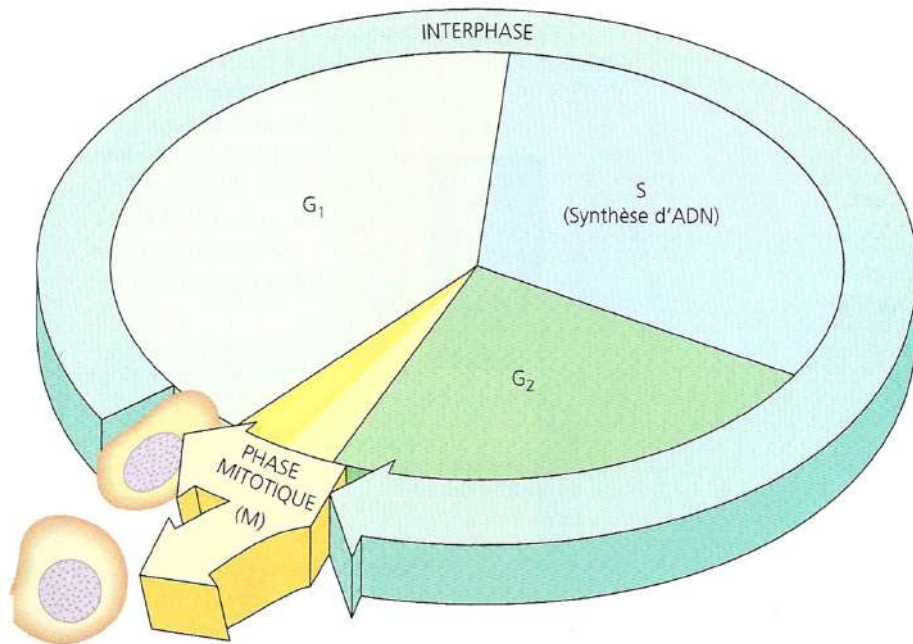
3. Étapes du cycle cellulaire mitotique et évolution de la quantité d'ADN



▲ FIGURE 1. **Évolution de la quantité d'ADN lors du cycle cellulaire. Schémas : état et évolution d'un seul chromosome.**

<http://cancerdesos.ndreze.free.fr/> (consultation janvier 2012, modifié et complété)

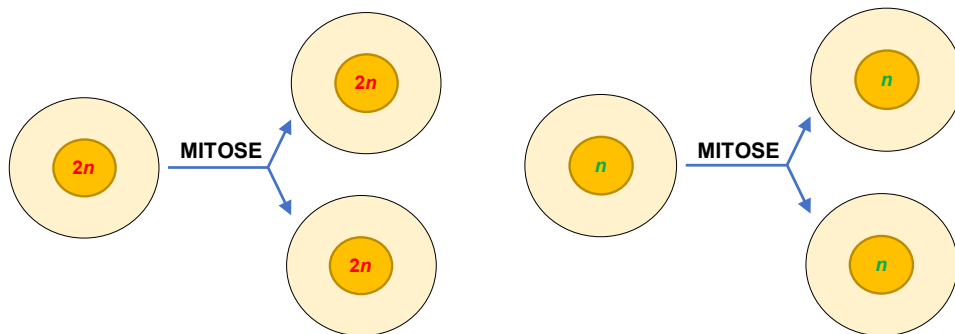
- On s'intéresse ici au **cycle cellulaire typique (figures 1-2)** qui permet le développement de l'organisme, la **production de nouvelles cellules** tout au long de la **vie** ou encore la **multiplication des cellules germinales** avant méiose.



▲ FIGURE 2. Le cycle cellulaire mitotique. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

a. Un cycle divisé en interphase et mitose

- Le cycle cellulaire (figures 1-2) peut être divisé en :
 - Interphase** = phase pendant laquelle la cellule croît et duplique son matériel génétique (se préparant ainsi à la mitose). Les chromosomes sont dans un état décondensé et forment la **chromatine**.



Mitose à l'état diploïde

Mitose à l'état haploïde

▲ FIGURE 3. La conformité de la mitose. Original.

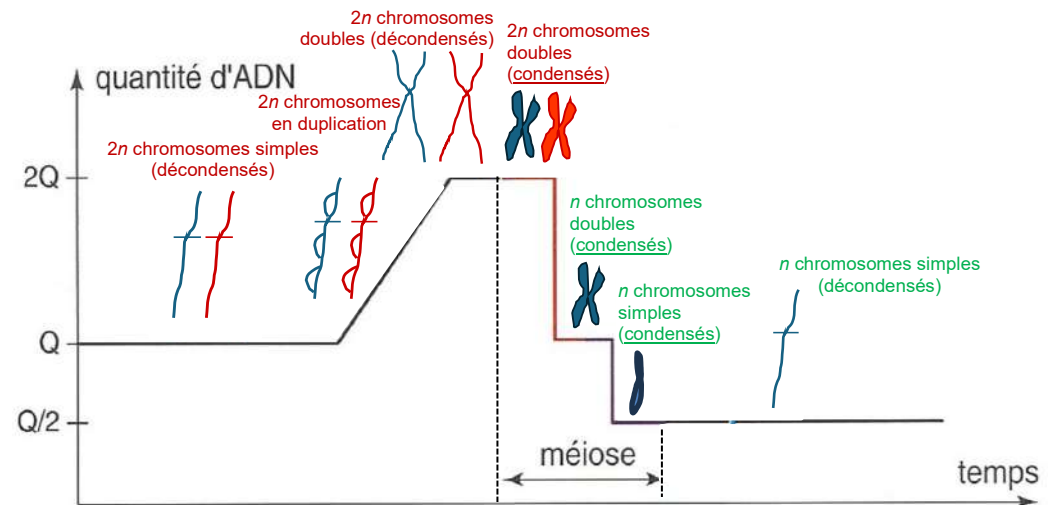
- Phase M = Division cellulaire = Mitose (sens large)** = phase pendant laquelle la cellule se divise en deux cellules filles (génétiquement identiques entre elles et à la cellule mère). Les chromosomes sont condensés. On distingue :
 - La **caryocinèse** (= caryodièrese) = Mitose au sens strict : **division du noyau avec répartition équitable du matériel génétique** (figure 3). Les chromosomes passent d'un état double à un état simple.
 - La **cytokinèse** (= cytodiérèse) : **division du cytoplasme**.

b. Une interphase divisible en phases G1, S et G2

- L'interphase peut être divisée en **trois étapes** en lien avec l'évolution de la **quantité d'ADN dans le noyau** (figures 1-2) :
 - La **phase G1** (G pour *growth* [croissance] ou *gap* [lacune] selon les auteurs) où **les chromosomes sont simples (1 chromatide)**. La cellule **croît** et assure ses fonctions grâce à la **synthèse de protéines**.
 - La **phase S** (S pour *synthesis*) où **les chromosomes subissent une duplication**.
 - La **phase G2** où **les chromosomes sont doubles (2 chromatides)**. La cellule **croît**, assure ses fonctions et **se prépare à la mitose** grâce à la **synthèse de protéines**.

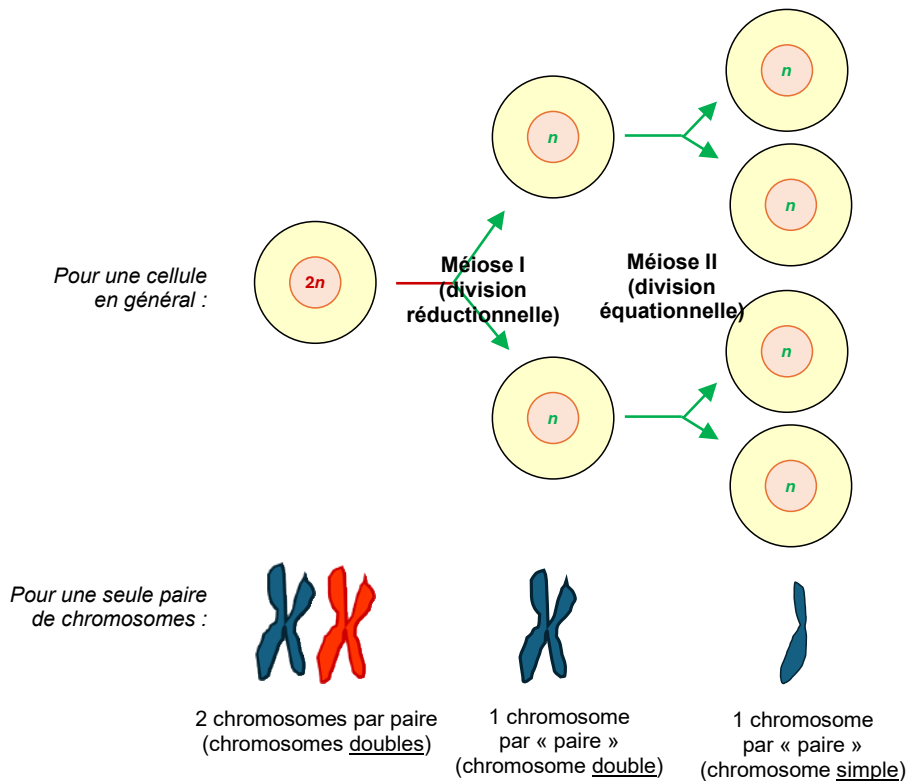
Notons que **les cellules différenciées qui ne subiront plus de mitose** demeurent en une **phase G0** équivalente à une sorte de **phase G1 « définitive »**.

4. Cas du cycle cellulaire des cellules germinales s'engageant dans la méiose



▲ FIGURE 4. Évolution de la quantité d'ADN lors du cycle cellulaire d'une cellule germinale subissant la méiose.

D'après LIZEAUX, BAUDE et al. (2008), modifié / adapté / complété.
Schémas : état et évolution d'une paire de chromosomes.



▲ FIGURE 5. Évolution chromosomique lors de la méiose. Schéma original.

Notions de cellules somatiques ou germinales

- Une **cellule somatique** est une **cellule diploïde qui ne subit pas la méiose**. Cela correspond à l'essentiel des cellules de l'organisme.
- Une **cellule germinale** est une **cellule diploïde qui peut subir la méiose et donner des gamètes**. Ce sont les **cellules-mères des gamètes**. Chez les Métazoaires, on appelle **spermatogonies** les **cellules germinales mâles** et **ovogonies** les **cellules germinales femelles**.

NB Notons que les **mutations conservées** touchant les **cellules germinales** sont **susceptibles de se transmettre à la descendance**, contrairement aux **mutations** touchant les **cellules somatiques** qui **ne peuvent pas être transmises**.

- Avant la méiose, une **cellule germinale** subit une **interphase** identique à celle des autres cycles cellulaires (figure 4).
- La méiose comprend ensuite **l'équivalent de deux divisions cellulaires successives non entrecoupées par une interphase**.
- Chaque division **divise la quantité d'ADN par deux**, soit une **division par 4 au total** entre phase G2 et gamète (figures 4-5).
- Les deux divisions sont (figure 5) :
 - La **1^{re} division de méiose** = **division réductionnelle** = **méiose I** : la **cellule-mère** donne deux **cellules-filles** et les **chromosomes de chaque paire** sont **séparés**.

On assiste donc au **passage d'un état diploïde à un état haploïde** : il y a **réduction chromosomique** (le **nombre de chromosomes est divisé par deux**). Les **chromosomes** restent **doubles** (= à **deux chromatides**).

- La **2^e division de méiose** = **division équationnelle** = **méiose II** : **chaque cellule** donne deux **cellules-filles** et les **chromosomes doubles** deviennent **simples** (2 **chromatides** → une **chromatide**). Il y a donc le **même nombre de chromosomes** au début et à la fin de la méiose II : les cellules sont et restent **haploïdes**. En revanche, il y a **diminution du nombre de chromatides** (comme dans une **mitose**).

5. Quelques remarques sur le cycle cellulaire des Bactéries [pour information]

a. Une division cellulaire rudimentaire : la scissiparité

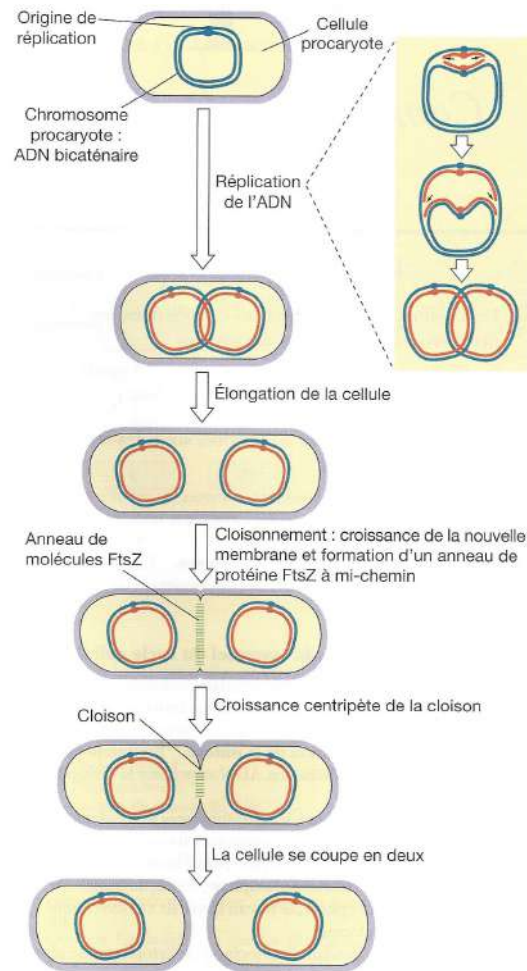
- Comme chez les Eucaryotes, la **multiplication** des **cellules bactériennes** se fait par **divisions cellulaires** (figure 6). La **division cellulaire bactérienne** peut être nommée **scissiparité**.
D'autres formes de reproduction (sporulation, bourgeonnement...) peuvent exister mais elles ne sont pas au programme.
- La **scissiparité** suppose (figure 6) :
 - L'**élongation** de la cellule ;
 - La **séparation** de deux **chromosomes bactériens** (issus d'une préalable duplication) ;
 - La **séparation des deux cellules-filles** (**cytodiérèse**) par édification d'une **paroi entre elles** (**septum** = **cloison**).
- Il apparaît de plus en plus que ces processus, encore mal compris, font clairement appel à des **protéines de nature cytosquelettique** comme les **protéines Fts**.

b. Une division cellulaire qui suppose une duplication du chromosome bactérien souvent en amont et s'inscrit dans des cycles cellulaires variables

- La **réplication de l'ADN** du **chromosome bactérien** intervient en **amont de la division** (figure 6).
- Il apparaît enfin que les **cycles cellulaires** peuvent être **très variables** entre espèces de Bactéries voire au sein d'une espèce :
 - On trouve des **cycles biphasiques** (réplication, division) ;
 - On trouve des **cycles tétraphasiques** proches de ceux des Eucaryotes (croissance, réplication, croissance, division)
 - On trouve aussi des **cycles triphasiques** avec une phase de croissance située en amont ou en aval de la réplication.
- Enfin, il semble que **certaines espèces** de Bactéries commencent à **répliquer leur ADN** alors même qu'elles se divisent !

c. Et les plasmides ? Une réplication et une répartition lors des divisions qui semblent aléatoires

- Les **plasmides** se répliquent selon des **mécanismes identiques** au **chromosome bactérien** mais il semble qu'ils se répliquent à des **rythmes** (souvent plus rapides) **sans synchronisation avec le cycle cellulaire bactérien global**. Il semble aussi que des **périodes de latence**, où les **plasmides** ne se **répliquent plus**, soient **observées**. Le **contrôle** de ces processus (s'il existe) est très mal compris.
- Notons enfin que **les plasmides se répartissent aléatoirement** dans les **cellules-filles** lors d'une **division cellulaire**.



La scissiparité. Avant la division cellulaire, la molécule d'ADN procaryote se réplique. La réplication de la molécule circulaire bicaténaire (en bleu) du génome procaryote débute à un site spécifique, l'origine de réplication. Les enzymes de réplication se déplacent dans les deux sens à partir de ce site et fabriquent des copies (en rouge) des deux brins du duplex d'ADN. Les enzymes continuent jusqu'à leur rencontre à un autre site spécifique, la terminaison de la réplication. Après sa réplication, l'ADN est partagé dans la cellule qui s'allonge. Le cloisonnement débute ensuite : une nouvelle membrane commence à se développer et forme une cloison à peu près au milieu de la cellule. Une protéine FtsZ facilite ce processus. Quand la cloison est terminée, la cellule se coupe en deux et deux cellules filles sont formées, chacune contenant une molécule d'ADN procaryote.

▲ FIGURE 6. Division cellulaire bactérienne. D'après RAVEN *et al.* (2007).

B. Le cycle cellulaire, un processus contrôlé (exemple des Vertébrés)

- Les **cellules**, notamment dans un **organisme pluricellulaire**, ne prolifèrent **pas au hasard et de manière anarchique**, ce qui implique l'existence d'un **contrôle de la prolifération cellulaire** et donc du **cycle cellulaire**.
- On se limitera au cas des **Vertébrés** dans les **processus présentés**.

1. Un contrôle intrinsèque (= intracellulaire)

a. Mise en évidence d'un contrôle cytoplasmique du cycle cellulaire par des expériences de fusion cellulaire ou d'injections cytoplasmiques

- Lorsqu'on **fusionne** une **cellule de Mammifère en mitose** avec une **autre cellule en interphase**, on constate que le **noyau de la cellule en interphase** commence à **entrer en mitose**, même si la **réplication n'a pas eu lieu** (figure 7).
- On en déduit que des **molécules cytoplasmiques** sont **présentes initialement** dans le cytoplasme de la **cellule en mitose** et agissent alors sur le **noyau en interphase**.

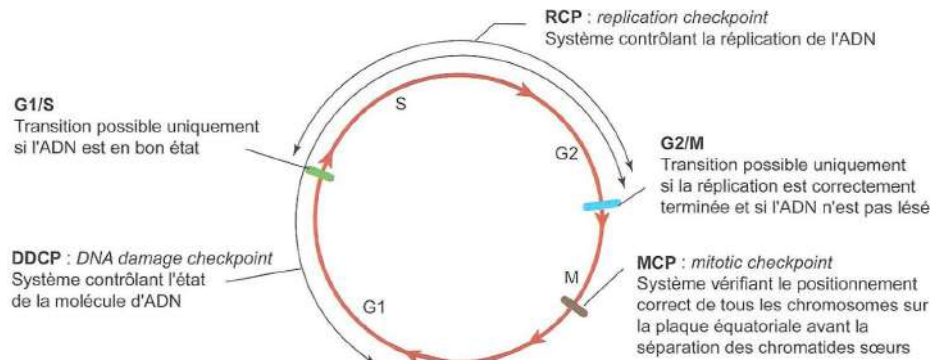


▲ FIGURE 7. Fusion d'une cellule en mitose et d'une cellule en interphase. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

- On peut du reste montrer que l'**injection de cytoplasme** provenant d'une **cellule en mitose** dans une **cellule en interphase** induit la **seconde à se diviser**, ce qui confirme la présence d'un (ou plusieurs !) **facteur(s) cytoplasmique(s)** induisant l'**entrée en mitose**.

b. L'existence de points de contrôle assurant que la phase en amont a été réalisée, autorisant ainsi la poursuite du cycle

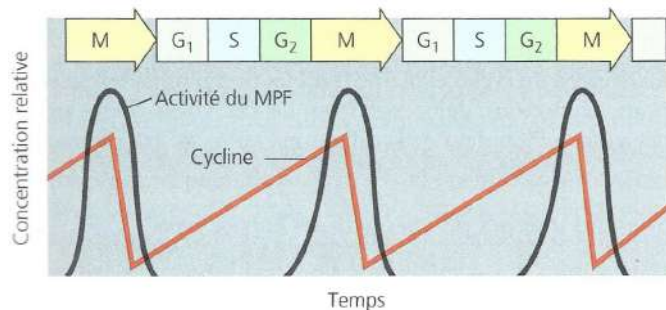
- Le **contrôle du cycle cellulaire** permet qu'une **phase du cycle cellulaire** ne puisse **pas s'engager** si la **phase précédente** n'a pas été **complètement ou correctement accomplie** : il existe notamment trois **points de contrôle notoires** (figure 8) :
Les **mécanismes moléculaires de ces contrôles** sont clairement indiqués comme **hors programme**.
 - Un **point de contrôle en fin de phase G₁** : si l'**ADN est lésé**, le passage en **phase S** (réplication) n'est **pas possible**, ce qui laisse le temps à la cellule de **réparer l'ADN**.
 - Un **point de contrôle en fin de phase G₂** : si la **réplication est inachevée ou incorrecte**, la **phase M** ne peut advenir.
 - Un **point de contrôle en cours de mitose (en métaphase)** : le bon **attachement du fuseau de division** sur les **chromosomes** et le bon **positionnement des chromosomes** dans la cellule (formant une **plaque équatoriale**) sont **vérifiés**.



▲ FIGURE 8. **Points de contrôle du cycle cellulaire.**
D'après RICHARD *et al.* (2015).

- Des **systèmes protéiques complexes** sont impliqués dans ces **mécanismes de contrôle**.

c. Une variation cyclique de certaines molécules cytoplasmiques, notamment le MPF [limite programme ?]

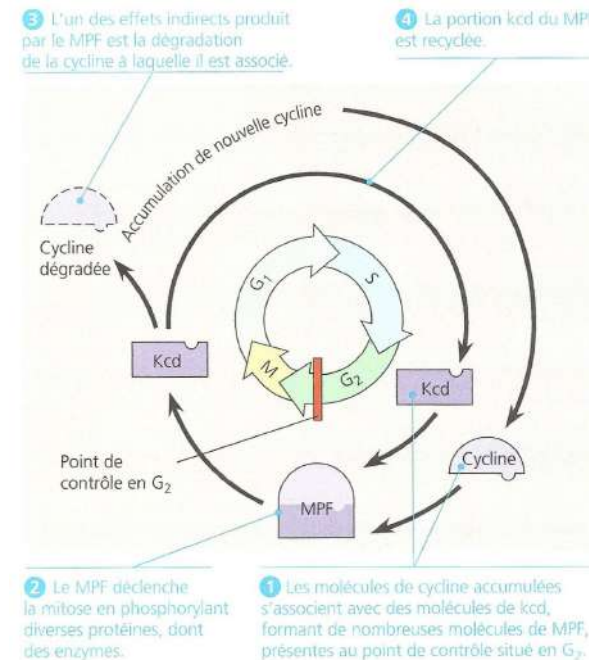


Fluctuation de l'activité du MPF et de la cycline pendant le cycle cellulaire

▲ FIGURE 9. **Activité MPF et concentration en cycline B lors du cycle cellulaire.**
D'après CAMPBELL & REECE (2004).

- On peut mettre en évidence la **variation cyclique** de la **concentration cytosolique** de **certaines molécules** corrélée à l'avancement du **cycle cellulaire** (figure 9). Parmi elles, le **MPF** (*Mitosis Promoting Factor*, facteur promoteur de la mitose), un **complexe protéique connu pour induire l'entrée en mitose**. Ces facteurs migrent dans le noyau et agissent comme **facteurs de transcription**.
- Ce **MPF**, **actif lors de la mitose**, agit en **phosphorylant** et, ainsi, **activant** notamment :
 - les **histones H1** (qui ainsi **condensent l'ADN**),
 - les **condensines** (**protéines agissant sur la condensation de l'ADN en début de mitose**)
 - ou encore les **lamines nucléaires** (ce qui provoque la **vésicularisation de l'enveloppe nucléaire**).

- On connaît aujourd'hui de **nombreux détails moléculaires** mais on peut proposer un **modèle simple de contrôle du cycle cellulaire** (figure 10) :
 - Tout au long des **phases G1, S et G2**, des protéines nommées **cyclines B s'accumulent**.
 - Celles-ci s'associent avec une **autre protéine** nommée **CDK** (*Cyclin Dependant Kinase*, kinase dépendante des cyclines Kcd), formant ainsi le **MPF**.
 - Ce **MPF**, à un certain **seuil de concentration** (et **activé par d'autres voies**), déclenche la **mitose** ;
 - En **fin de mitose**, des enzymes **dégradent** les **cyclines** ; ne **demeurent** alors que les **CDK isolées** qui seront **recyclées** au **cycle cellulaire suivant**.

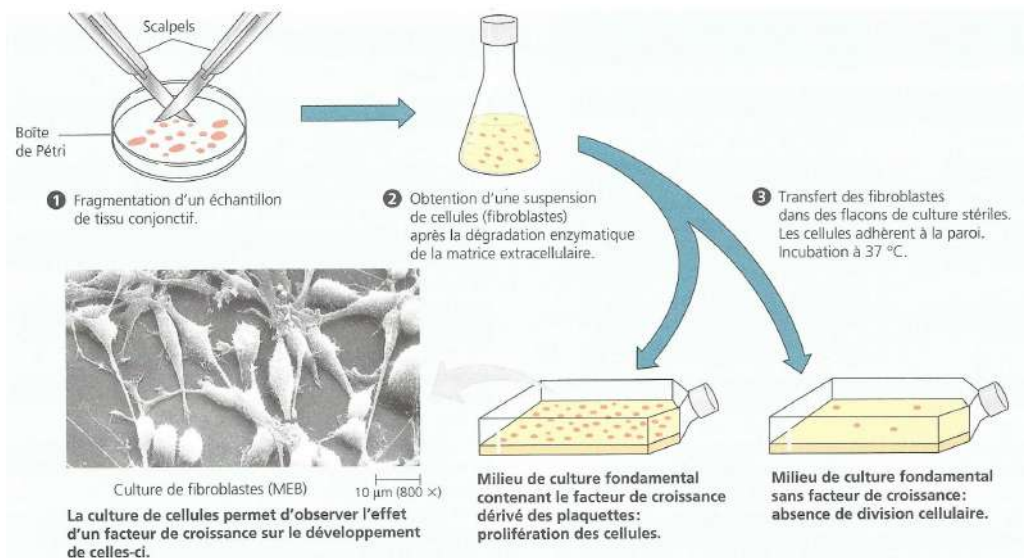


▲ FIGURE 10. **Modèle moléculaire simple de contrôle du cycle cellulaire d'une cellule animale.**
D'après CAMPBELL & REECE (2004).

2. Un contrôle extrinsèque (= extracellulaire) : les facteurs de croissance

- L'**entrée en phase S, G2 et/ou M** peut être déclenchée par des **molécules extracellulaires** : on appelle (chez les Animaux) **facteurs de croissance** ou **facteurs mitogènes** les **molécules signalisatrices induisant une prolifération de leurs cellules-cibles** (pourvues de **récepteurs** aux dites **molécules signal**) (figure 11).
Attention, en **physiologie végétale**, le terme « **facteur de croissance** » est synonyme de **phytohormone** !
- Ces **facteurs de croissance** peuvent être :
 - Des **hormones** (ex. érythropoïétine EPO)
 - Des **facteurs paracrines** (ex. facteurs de croissance des fibroblastes FGF)
 - Des **contacts juxtacrines**, intervenant notamment lors du **développement**.

Voir le chapitre de BCPST2 sur le **développement animal**



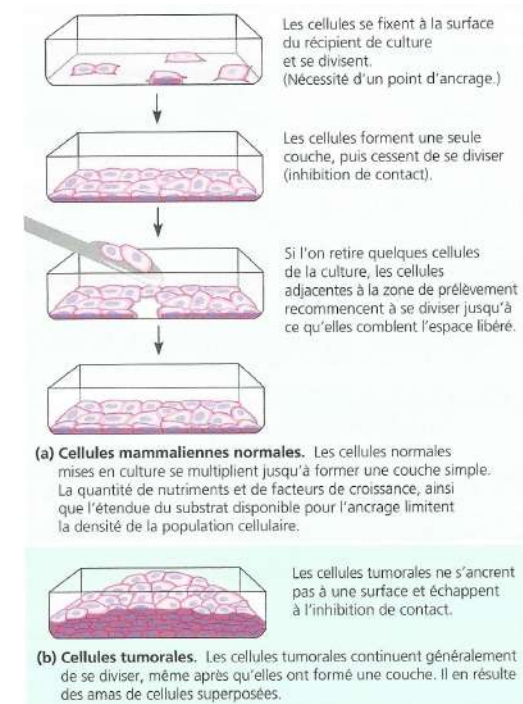
Effet d'un facteur de croissance sur la division cellulaire. Cette expérience montre que le facteur de croissance dérivé des plaquettes stimule la division des fibroblastes

humains mis en culture. Le milieu de culture fondamental est constitué d'un mélange complexe de glucose, d'acides aminés, de sels et d'antibiotiques (une précaution contre la croissance bactérienne). Dans cette expérience, on a recours à deux types

de milieu : certains flacons de culture (témoins) renferment uniquement le milieu fondamental, alors que d'autres contiennent le même milieu, mais enrichi du facteur de croissance.

▲ **FIGURE 11. Contrôle d'un facteur de croissance sur la prolifération de fibroblastes.** Le facteur est le PDGF (*platelet-derived growth factor*, facteur de croissance dérivé des plaquettes) D'après CAMPBELL & REECE (2004).

- Notons enfin qu'il existe aussi l'**inhibition de contact**, lorsque **des cellules adjacentes inhibent mutuellement leur prolifération cellulaire** alors que **la disparition de l'une d'entre elles engendre la division d'une autre, ce qui permet le remplacement de la cellule absente** (figure 12).



▲ **FIGURE 12. Inhibition de contact dans une culture cellulaire.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).

3. Le cycle cellulaire, un processus qui se fige lors de la différenciation (entrée en phase G0)

- Une **cellule qui ne subit plus la prolifération cellulaire, et se trouve dans une phase G1 durable ou permanente** est dite en **phase G0**.
- Cette **phase G0** est notamment caractéristique des **cellules hautement différenciées** dont beaucoup deviennent **insensibles aux facteurs de croissance** dont elles n'expriment **plus les récepteurs**.
- Certaines **cellules en phase G0**, possédant encore des **récepteurs aux facteurs de croissance**, peuvent toutefois **réintégrer le cycle cellulaire** dans **certaines conditions**.

4. Un dérèglement possible du cycle cellulaire engendrant une prolifération cellulaire incontrôlée : l'exemple des cancers [pour information]

a. Des cellules proliférant de manière incontrôlée : notion de cancer

- Un **cancer** ou **tumeur maligne** (figure 13) est un **ensemble de cellules d'un organisme où les cellules se multiplient anormalement et relativement rapidement**.
- Les **cellules cancéreuses** ont trois caractéristiques notoires :
 - Elles sont capables de se **diviser** de façon **infinie**, **échappant** aux **contrôles cellulaires**.
 - Il arrive heureusement qu'elles soient **détectées par le système immunitaire**.
 - Elles gardent les **caractéristiques cellulaires** de **tissus sains** dont elles proviennent.
 - Elles **perdent l'inhibition de contact**, ce qui peut les rendre **invasives**, c'est-à-dire que la **tumeur s'étend** dans l'organisme.

b. Des cancers dus à plusieurs mutations affectant des oncogènes

Ce que je raconte ici est extrêmement simplifié et caricatural...

- On appelle **proto-oncogène** un **gène dont la mutation (sur un ou les deux loci) entraîne la transformation d'une cellule en cellule tumorale** ; le **proto-oncogène une fois muté responsable d'une prolifération tumorale** est alors appelé **oncogène**.
- En réalité, d'autres processus qu'une simple mutation au sens strict peuvent intervenir (duplication, amplification génique...)
- Les **oncogènes** produisent des **protéines stimulant la division cellulaire**, ce qui déclenche la **prolifération anormale** des **cellules**.
- Généralement, **plusieurs oncogènes** sont **mutés** dans une **tumeur** donnée où les **cellules** dérivent d'une **même cellule initiale**.

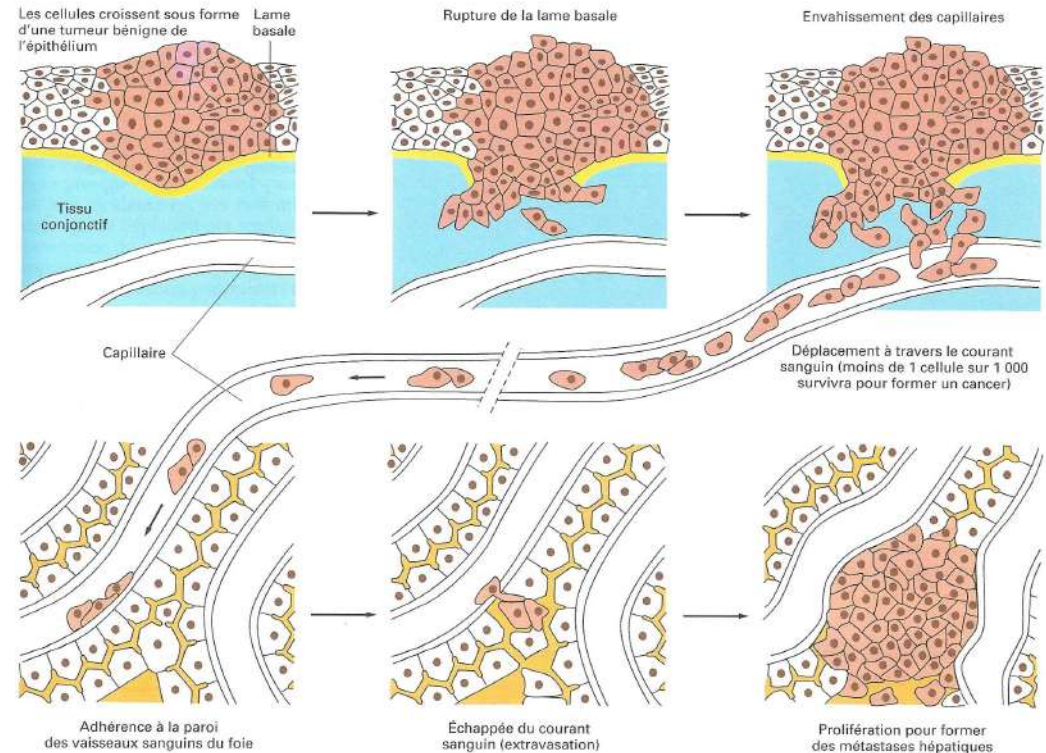
D'autres gènes que les oncogènes peuvent être et sont souvent impliqués.

c. Des cellules qui finissent par se déplacer et envahir l'organisme : notion de métastase

- Les **cellules cancéreuses** peuvent, au bout d'un certain temps, **migrer** dans l'**organisme** via le **système vasculaire sanguin** et/ou le **système lymphatique** (figure 13). On parle de **métastase (cancéreuse)** pour désigner un **foyer de cellules cancéreuses se développant à distance de la tumeur primaire**.

d. Une prise en charge par le système immunitaire ou... des traitements anticancéreux

- Certaines **cellules cancéreuses** sont **détectées** par le **système immunitaire** et **détruites**. D'autres, n'acquérant pas la possibilité de susciter la **production de nouveaux sanguins (angiogenèse)**, meurent d'un manque d'approvisionnement en nutriments.
- Toutefois, lorsqu'une **tumeur échappant au système immunitaire** s'installe, celle-ci doit être **prise en charge médicalement** pour espérer une **guérison**.
- Les **traitements possibles** et parfois **combinés** sont principalement :
 - La **ablation chirurgicale** complète de la **tumeur** (si elle opérable) ;
 - La **radiothérapie (irradiation de la tumeur)**
 - La **chimiothérapie** anticancéreuse (**prise de médicaments par voie orale ou injection** limitant par exemple les mitoses)
 - L'**immunothérapie (injection de molécules visant à stimuler la réponse immunitaire face au cancer)**...

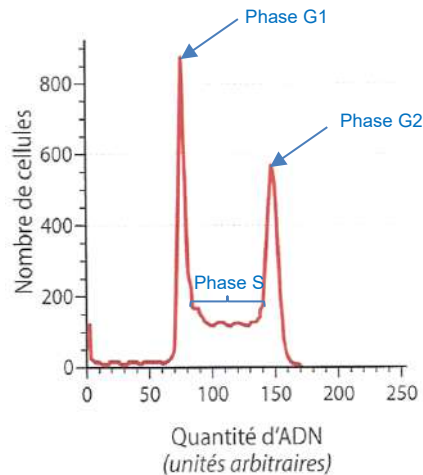


▲ FIGURE 13. Un cancer (carcinome) et son évolution métastatique.
D'après ALBERTS *et al.* (2004).

C. Suivi expérimental du cycle et estimation de durée des processus

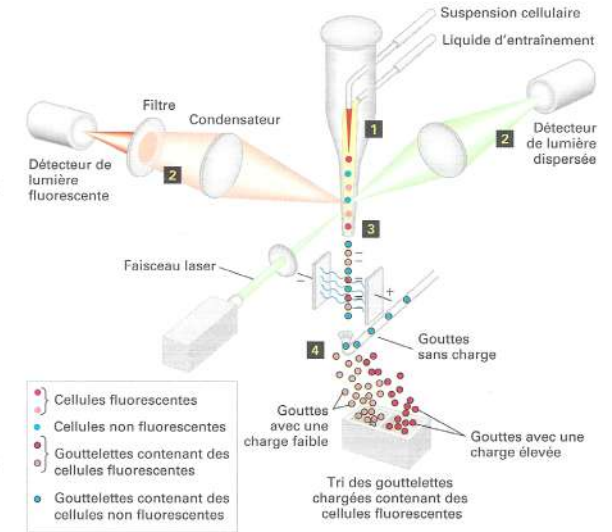
1. La possibilité d'un suivi de la quantité d'ADN d'une cellule au cours du temps

- On peut connaître la **durée des étapes du cycle cellulaire** par le suivi **en temps réel** de la **quantité d'ADN dans des cellules** mises en **culture au même stade initial**.
- Dans le cas de **cellules d'âges variées**, on peut estimer la **durée du cycle cellulaire** en procédant à une **mesure en instantané** de la **quantité d'ADN** : la **proportion des différents types d'ADN** (Q, 2Q, entre les deux) permet d'estimer la **proportion des étapes principales** (G1, G2, S, M étant à répartir entre G1 et G2 ici) et d'en **inférer la durée** (figure 14).
- Pour connaître la **quantité d'ADN**, on peut utiliser des **outils** de mesure de **rayonnement UV de l'ADN** ou encore de **fluorescence** (ce qui suppose un **marquage fluorescent** de l'ADN). Les **capteurs** peuvent être **intégrés sur des microscope** ou utiliser la technique de **cytométrie en flux (CMF)** (figure 14 bis).



▲ FIGURE 14. Exemple de mesure de la quantité d'ADN par un cytomètre de flux estimant la proportion de chaque type cellulaire. D'après DAUTEL *et al.* (2021).

Un trieur de cellules marquées par fluorescence (FACS) sépare les cellules marquées de façon différente par un réactif fluorescent. Étape 1 : Une suspension concentrée de cellules marquées est mélangée avec un tampon (liquide d'entraînement) de sorte que les cellules passent en file indienne à travers un faisceau laser. Étape 2 : La lumière fluorescente émise et la lumière dispersée par chaque cellule sont mesurées toutes les deux. La taille et la forme de la cellule peuvent être établies d'après les mesures de la lumière dispersée. Étape 3 : On force ensuite la suspension à passer à travers un embout, qui produit de minuscules gouttelettes contenant au maximum une cellule. Au moment de sa formation au niveau de l'embout, chaque gouttelette contenant une cellule reçoit une charge électrique négative proportionnelle à la quantité de fluorescence présente dans la cellule déterminée précédemment. Étape 4 : Les gouttelettes passent à travers un champ électrique, qui élimine celles qui ne sont pas chargées, tandis que celles de charges électriques différentes sont séparées par un champ électrique et recueillies. Il ne faut que quelques millisecondes pour trier chaque gouttelette, de sorte que la machine peut analyser jusqu'à 10 millions de cellules par heure. [Adapté de D. R. Parks & L. A. Herzenberg, 1982, *Meth. Cell Biol.* 26:283.]



▲ FIGURE 14bis. Rappel du principe de la cytométrie en flux (CMF). D'après KARP (2004).

2. La connaissance de la durée des étapes du cycle cellulaire : une réalité très variable

- Le **cycle cellulaire** a des **durées extrêmement variables** d'un **type cellulaire** à l'autre et d'une **espèce** à l'autre... Des **cellules en G0** ont d'ailleurs un **cycle cellulaire à durée indéfinie** (en fait, elles n'ont **plus du cycle** !).
- Citons **quelques exemples** de **durées** de cycles :
 - Une **Bactérie** (ex. *E. coli*) : **20 min.**
 - Une **levure** (ex. *S. cerevisiae*) : **1 h 30.**
 - Une **cellule humaine** lors du **développement** ou un **fibroblaste** en **culture** : **16-24 h (indicatif).**
- Dans le **dernier cas** (cellule humaine type en développement / en culture), citons la durée des **principales phases** (durées indicatives pour un **cycle de 22 h**) : **G1 10h // S 7 h // G2 4 h // M 1 h.**

Ces **indications** de temps sont notamment valables pour les **cellules HeLa**, une **lignée cellulaire humaine cancéreuse « immortelle »** utilisée dans de nombreux laboratoires, les cellules ayant été récupérées (sans son consentement) chez une patiente afro-américaine atteinte d'un **cancer du col de l'utérus, Henrietta Lacks** (1920-1951). Les cellules HeLa, premières cellules humaines mises en culture *in vitro* avec succès, ont permis par exemple la mise au point du vaccin contre la poliomyélite ou encore des avancées en matière de la thérapie génique.

Bilan (adapté du programme)

- ✓ Le **cycle cellulaire** des **cellules eucaryotes** comprend une **interphase** et une **mitose**.
- ✓ Le **matériel génétique** est **dupliqué** pendant la **phase S** (réplication).
- ✓ Le **matériel génétique** est **réparti équitablement** entre les **2 cellules filles** au cours de la **phase M**.
- ✓ Le **cycle cellulaire** est **contrôlé**.
- ✓ Le **passage** d'une étape à une autre est sous le **contrôle de signaux extracellulaires** et de **facteurs internes** notamment liés à l'**intégrité de l'information génétique**.

II. La conservation de l'information génétique au cours de l'interphase

Capacités exigibles

- ✓ **Montrer** l'importance de la conservation de l'information génétique dans le maintien de l'activité des organismes.
- ✓ **Montrer** que la complémentarité des bases azotées est à l'origine de la fidélité des processus de réparation et de réplication ;
- ✓ **Caractériser** à l'échelle chromosomique la duplication chez les eucaryotes [on en parlera dans le chapitre 16... plus adapté !]

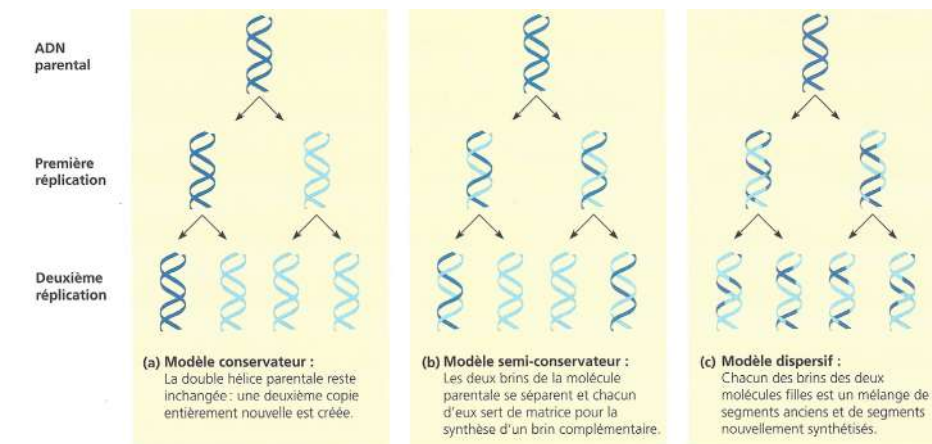
A. La réplication, un processus semi-conservatif et plutôt conforme de duplication de l'information génétique

- On appelle **réplication** le processus qui permet, à partir d'une molécule mère d'ADN, de produire deux molécules filles d'ADN portant la même séquence que la molécule mère (à de très rares erreurs près).

1. La réplication, un processus semi-conservatif où un brin est néoformé à partir d'un brin matrice par complémentarité de bases

a. Mise en évidence de la semi-conservativité de la réplication chez les Bactéries (MESELSON & STAHL 1958, CAIRNS 1963)

α. Position du problème : la réplication est-elle conservative, semi-conservative ou dispersive ?



Les trois modèles de réplication de l'ADN. Les courts segments de double hélice que nous montrons ici représentent le matériel génétique d'une cellule. À partir d'une cellule mère, on suit l'ADN parental durant deux générations cellulaires, soit deux réplications du matériel génétique. L'ADN nouvellement synthétisé est coloré en bleu clair.

▲ FIGURE 15. **Les trois modèles hypothétiques de réplication de l'ADN avant MESELSON & STAHL.** D'après CAMPBELL & REECE (2004)

- Dans les **années 1940-1950**, on s'est demandé comment fonctionnait la **réplication**. De manière évidente, la **production de deux molécules filles d'ADN identiques** supposait l'utilisation de la **molécule mère** comme **matrice** mais **trois modèles** pouvaient alors être envisagés (figure 15) :

- Soit **la molécule mère est intégralement conservée et une molécule fille est complètement néosynthétisée** : c'est le **modèle conservatif**.
- Soit **chaque molécule fille comprend un brin hérité de la molécule mère et un brin néoformé** : c'est le **modèle semi-conservatif**.

Les adjectifs « **conservatif**, -ve » ou « **semi-conservatif**, -ve » sont des **anglicismes** malheureux mais très répandus dans les manuels francophones, c'est pourquoi je les emploie. La **vraie traduction** de l'anglais *conservative* est « **conservateur**, -trice ».

- Soit **chaque molécule fille comprend aléatoirement des tronçons hérités de la molécule mère et des tronçons néoformés** : c'est le **modèle dispersif**.

β. Les travaux décisifs de MESELSON & STAHL (1958)

- Les Américains Matthew S. MESELSON (1930) et Franklin W. STAHL (1929-2025) (figure 15bis) cherchent à **trancher entre ces trois modèles** en 1958.



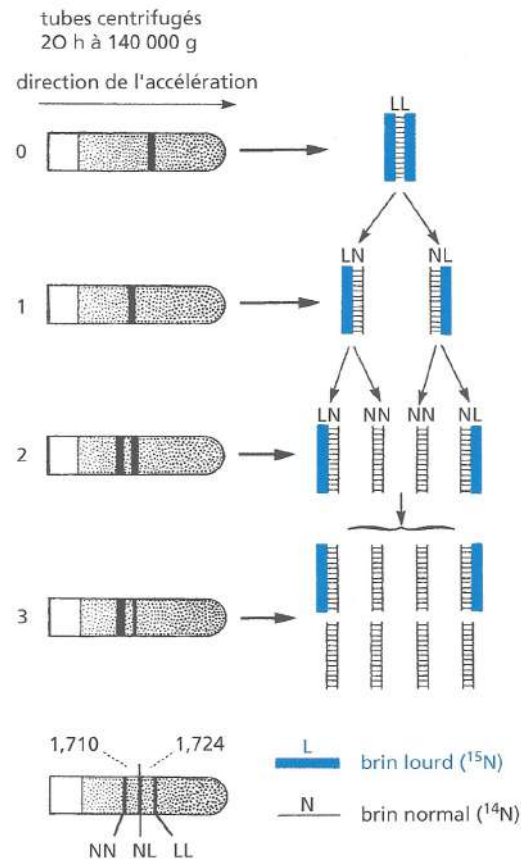
▲ FIGURE 15bis. **Matthew MESELSON & Frank STAHL en 1957 et quelques décennies plus tard.** http://html.rincondelvago.com/replicacion-de-adn_1.html et <https://densitymattersblog.wordpress.com/matthew-meselson-franklin-stahl/> (consultation décembre 2016)

i. Principe général : des cultures de colibacilles sur milieu azoté radioactif puis non radioactif

- Les scientifiques utilisent des **colibacilles E. coli** qu'ils cultivent initialement pendant de nombreuses générations sur un **milieu nutritif** où la seule **source d'azote** est **lourde** (isotope lourd ^{15}N). L'ADN qui s'y trouve est donc complètement **lourd** (= il ne comprend que de l'azote ^{15}N).
- Les Bactéries sont ensuite transférées sur un milieu nutritif léger où la **source d'azote** est **légère** (isotope léger ^{14}N). Désormais, les **nouveaux nucléotides synthétisés** et **incorporés** à l'ADN sont donc **légers** (= ils comprennent uniquement de l'azote ^{14}N).

- Les scientifiques étudient alors sur **trois générations** la nature de l'ADN obtenu à chaque **cycle cellulaire** (donc après chaque cycle réplcatif) : ils sont capables par **centrifugation** de séparer l'ADN selon un **gradient de densité** lié à la **quantité de nucléotides lourds présents** (figure 16).

ii. Résultats obtenus



Expérience de Meselson et Stahl.

Le tube 0 est obtenu avec une population bactérienne cultivée pendant de nombreux cycles cellulaires sur NH_4Cl marqué au ^{15}N lourd ; l'ADN de cette population est donc lourd (densité 1,724). Un échantillon prélevé dans cette population est cultivé sur NH_4Cl marqué au ^{14}N léger. L'évolution de son ADN est suivie (tubes 1, 2, 3) après 1, 2, 3 doublements de populations donc 1, 2, 3 cycles cellulaires. Le tube inférieur sert de référence.

▲ FIGURE 16. Expérience de MESELSON & STAHL : résultats (à gauche) et interprétation (à droite). D'après PEYCRU *et al.* (2010a)

- Les résultats obtenus sont proposés à la figure 16.

iii. Éléments d'analyse et d'interprétation

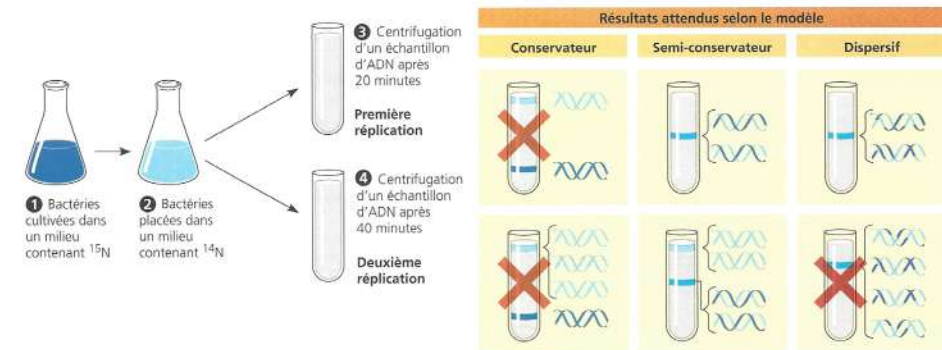
Travail à faire par les étudiants. Rappel : les chercheurs cherchaient à valider un des modèles et infirmer les deux autres. Bilan : voir figure 17.

➤ Invalidation du modèle dispersif

- On constate que **seuls trois types d'ADN existent** dans les générations successives de Bactéries : de l'**ADN lourd** (soit 100 % de nucléotides avec de l'azote ^{15}N), de l'**ADN léger** (soit 100 % ^{14}N) et de l'**ADN intermédiaire** (soit 50 % ^{15}N , 50 % ^{14}N). Il n'existe **pas de continuité** entre l'ADN lourd et l'ADN léger et donc **pas de progressivité** entre ces deux extrêmes. Or le **modèle dispersif** implique, du fait du caractère **aléatoire** de la répartition dans la **molécule fille** des **morceaux hérités de la molécule mère d'ADN**, l'existence de **possibilités infinies de méliage variable** entre **ADN lourd** et **léger**. Comme on ne constate pas un tel méliage, le **modèle dispersif** peut donc être **invalidé** d'emblée.
- Remarque importante : on peut imaginer un **cas particulier de modèle dispersif où la molécule d'ADN fille comprend pour moitié des nucléotides néo-incorporés, et pour moitié des nucléotides conservés de la molécule d'origine**, comme le proposent CAMPBELL & REECE (2004) (figure 17) : c'est le **modèle dispersif équilibré**. Dans ce cas, il faut attendre la **deuxième génération** pour trancher :
 - Ce modèle suppose une **dispersion équitable** des éléments provenant de la **molécule mère** dans chaque **nouvelle molécule fille** : à la **première génération**, on retrouvera donc **50 % de la molécule d'origine (ADN lourd)**, à la **deuxième 25 % de la molécule d'origine (ADN lourd)**, etc. *Confrontons avec les résultats obtenus.*
 - Ainsi, à la **première génération**, on s'attend à observer dans le cas de ce modèle une **unique bande d'ADN intermédiaire (50 % lourd, 50 % léger)**, ce qui est effectivement le **résultat obtenu**. *On ne peut donc pas invalider le modèle.*
 - À la **deuxième génération**, on observerait toutefois dans le cas de ce modèle une **unique bande d'ADN faite de 25% d'ADN lourd et 75 % d'ADN léger**, ce qui n'est pas le cas puisqu'on observe **deux bandes** : le **modèle dispersif équilibré** est donc **invalidé**.

➤ Invalidation du modèle conservatif et validation du modèle semi-conservatif

- Il reste à trancher entre les deux autres modèles.
- Lors de la **première réplcation** :
 - (1) Le **modèle conservatif** implique l'obtention de **deux types d'ADN** : de l'**ADN lourd** (molécule mère conservée) et de l'**ADN léger** (molécule complètement néoformée).
 - (2) Le **modèle semi-conservatif** implique l'obtention d'un **seul type d'ADN** : uniquement de l'**ADN intermédiaire** (molécules filles comprenant pour moitié des nucléotides hérités de la molécule mère, pour moitié de nouveaux nucléotides).
 - On observe le **cas (2)**, ce qui valide le **modèle semi-conservatif** (et invalide la **modèle conservatif**).
- Lors de la **deuxième réplcation** :
 - (1) Le **modèle conservatif** implique l'obtention à nouveau de **deux types d'ADN** : de l'**ADN lourd** (molécule mère conservée) et de l'**ADN léger** (molécule complètement néoformée aux cycles 1 et 2).
 - (2) Le **modèle semi-conservatif** implique l'obtention de **deux types d'ADN** : de l'**ADN intermédiaire** (molécules filles comprenant un brin hérité de la molécule mère initiale, et un brin formé de **nouveaux nucléotides** lors du cycle 2) et de l'**ADN léger** (molécules filles comprenant un **brin hérité** de la **molécule mère** qui était le **brin néoformé** du cycle 1, et un brin formé de **nouveaux nucléotides** synthétisés lors du cycle 2).
 - On observe le **cas (2)**, ce qui valide le **modèle semi-conservatif** (et invalide la **modèle conservatif**).



L'expérience de Meselson et Stahl a permis de tester les trois modèles de répllication de l'ADN. Meselson et Stahl ont cultivé plusieurs générations de bactéries *E. coli* dans un milieu contenant un isotope lourd de l'azote, ^{15}N . Une fois que les bactéries ont incorporé l'azote lourd dans leurs nucléotides, puis dans leur ADN, elles ont été placées dans un milieu contenant l'isotope le plus léger et le plus commun de l'azote, ^{14}N . Ainsi, tout nouvel ADN synthétisé par les bactéries devait être plus léger que l'ancien ADN fabriqué dans le milieu contenant le ^{15}N . Après centrifugation de l'ADN extrait des bactéries, Meselson et Stahl ont été en mesure d'identifier les molécules de différentes masses volumiques. Sur ce schéma, les éprouvettes représentent les résultats prévus selon chacun des trois modèles de la figure 16.8. La première répllication effectuée dans le milieu ^{14}N a produit une bande d'ADN hybride (^{15}N - ^{14}N), ce qui a permis d'éliminer le modèle conservateur. La deuxième répllication a produit à la fois un ADN léger et un ADN hybride, ce qui a permis d'éliminer le modèle dispersif et a confirmé l'exactitude du modèle semi-conservateur.

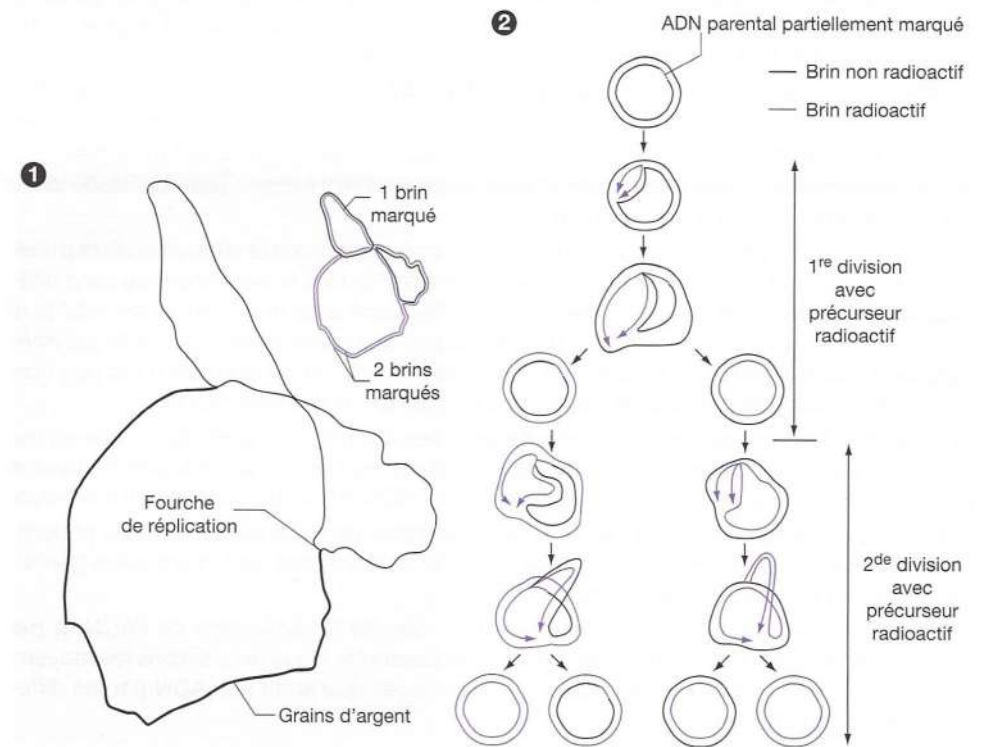
▲ FIGURE 17. Un résumé illustré et interprété de l'expérience de Meselson & Stahl (1958).
D'après CAMPBELL & REECE (2004)

y. La confirmation par CAIRNS (1963)

- Le Britannique John F. CAIRNS (1922-2018) (figure 18) confirme le **modèle semi-conservatif** en 1963.



▲ FIGURE 18. John CAIRNS. <http://library.cshl.edu/oralhistory/topic/cshl/john-cairns/>
(consultation décembre 2016)



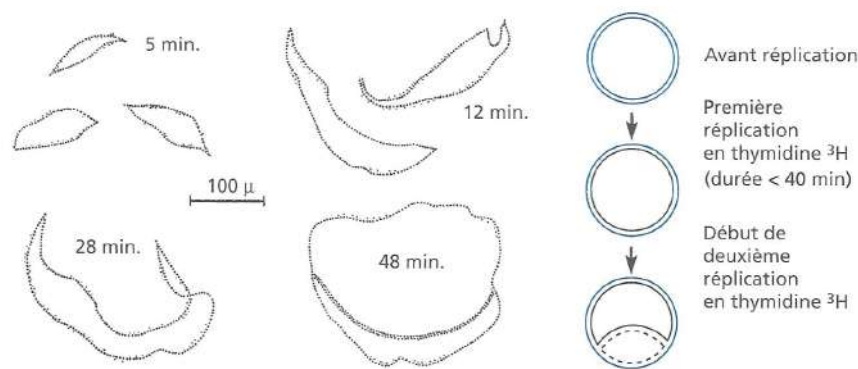
Répllication du chromosome bactérien

1. Autoradiographie de la répllication de l'ADN d'*E. coli*. L'ADN bicaténaire du chromosome est observable car pendant deux générations, il a incorporé de la thymidine tritiée, autrement dit ses deux brins sont radioactifs en accord avec le modèle de la répllication semi-conservative. L'interprétation de la photographie se fonde sur les différences de densité dans la répartition des grains d'argent issus de la désintégration de la thymidine tritiée. Les portions denses correspondent à de l'ADN dont les deux brins sont marqués et les segments plus clairs à de l'ADN dont une seule chaîne est marquée. **2.** Interprétation de l'évolution de la radioactivité en fonction du temps.

▲ FIGURE 19. Expérience de CAIRNS : première vision. D'après BREUIL (2007)

i. Principe général : une visualisation autoradiographique des brins d'ADN sur le chromosome bactérien en cours de répllication

- Pour visualiser au **microscope électronique à transmission** le déroulement de la **répllication de l'ADN**, CAIRNS (1963) cultive des **Bactéries** sur un milieu contenant de la **thymidine tritiée** pendant le temps de deux **répllications**. Il observe, après **éclatement des cellules**, les **chromosomes bactériens** par **autoradiographie**. Les **brins d'ADN** sont nettement **noircis** lorsqu'ils sont **radioactifs**, c'est-à-dire lorsqu'ils sont **néosynthétisés** avec les nucléotides radioactifs.



Résultats et interprétation de l'expérience de Cairns.

Chez *E. coli*, la durée maximale d'une répllication est de 40 minutes. Elle est ici suivie par utilisation de ^3H -thymidine et autoradiographie. Les stades à 5, 12 et 28 minutes correspondent donc à une première répllication en cours. Le stade à 48 minutes correspond à la répllication suivante. Les schémas d'interprétation sont représentés à droite.

▲ FIGURE 20. **Expérience de CAIRNS : deuxième vision.** D'après PEYCRU et al. (2010a)
Sur cette figure, seuls les brins radioactifs apparaissent.

ii. Résultats et interprétation : confirmation de la semi-conservativité de la répllication et illustration de l'origine unique de répllication chez les Bactéries

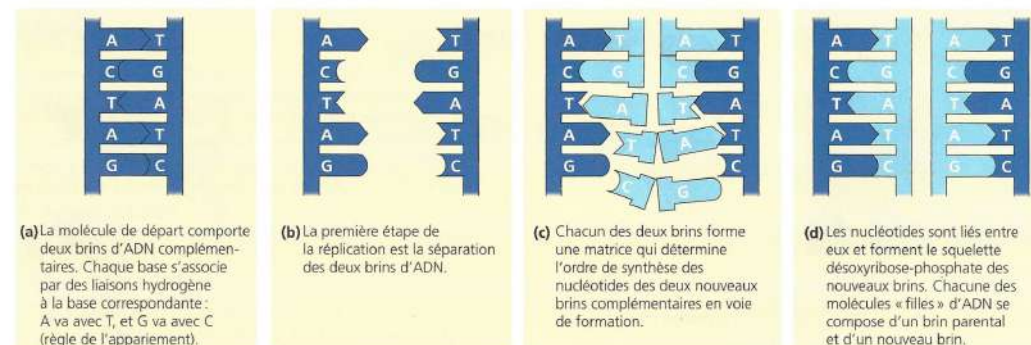
- La présence d'un **brin en cours de formation et marqué radioactivement** tranche avec le **brin hérité non radioactif**, confirmant la **semi-conservativité** du processus répllicatif (figures 19-20).

L'observation du chromosome au cours des quelque 30 minutes que dure la répllication révèle (Fig.) :

- l'existence d'une seule origine de répllication appelée *OriC* sur laquelle se fixent les protéines à l'origine du démarrage de la répllication ;
- l'ouverture progressive d'un œil de répllication qui grandit progressivement par ses deux fourches ;
- la présence de deux fourches de répllication qui incorporent chacune la thymidine tritiée ;
- la progression de ces fourches en deux sens opposés ;
- la rencontre de ces deux fourches en un point appelé *ter* situé à l'opposé d'*OriC*.

D'après BREUIL (2007)

b. Principe opératoire fondamental : une synthèse d'un brin néoformé par complémentarité de bases avec le brin matrice



Modèle de répllication de l'ADN, concept de base. Dans cette illustration simplifiée, nous montrons un court segment d'ADN déroulé, qui a la forme d'une échelle : les montants

représentent le squelette désoxyribose-phosphate des deux brins d'ADN, et les barreaux transversaux correspondent aux paires de bases azotées. Les quatre bases sont représentées symboliquement

par des formes géométriques simples. Les brins colorés en bleu foncé appartiennent à la cellule mère ; l'ADN nouvellement synthétisé est en bleu clair.

▲ FIGURE 21. **La répllication : principe fondamental.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).

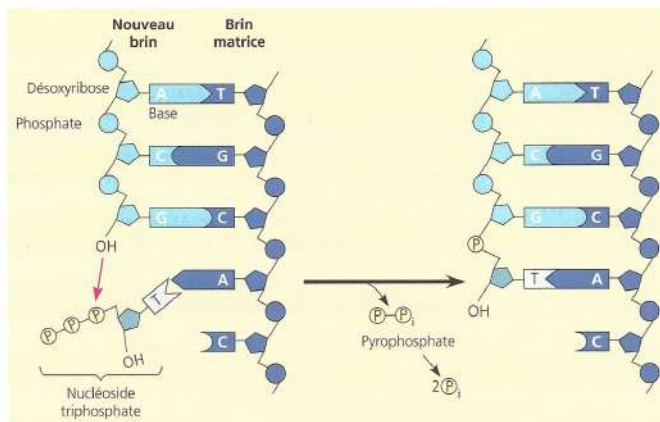
- Le nouveau brin est formé grâce aux **nucléotides présents dans le noyau** qui s'associent par **complémentarité de base** au **brin matrice** (= **brin hérité de la molécule de mère d'ADN**) (figure 21).
- Finalement, ce sont bien **deux molécules d'ADN identiques entre elles et identiques à la molécule mère** qui sont obtenues (figure 21).

On essaiera d'employer à bon escient les mots « duplication » et « répllication ».

- La **duplication** est la **copie (aussi conforme que possible) d'un objet** ; par exemple, on peut parler de **chromosome dupliqué** pour désigner les **chromosomes doubles** puisque les **chromatides** y sont en deux **exemplaires semblables** et résultent d'une copie.
- La **répllication** est le nom du **processus moléculaire qui permet justement de dupliquer l'ADN**. C'est un **mécanisme biochimique précis**.

2. La répllication, un processus qui suppose la polymérisation de nucléotides (initialement sous forme triphosphate) dans le sens 5' → 3'

- La **répllication d'ADN repose sur l'ajout de nucléotides qui sont initialement sous forme de nucléosides triphosphates** : la **liaison anhydride phosphorique** entre le phosphate α et le phosphate β réagit avec le **groupement phosphate** du brin en cours d'élongation. Un **pyrophosphate** est perdu lors de l'opération (figure 22).
- On notera que **la polymérisation s'effectue dans le sens 5' → 3' du brin en cours d'élongation** (à l'instar des autres processus de polymérisation d'acides nucléiques, comme la transcription qui produit les ARN) : l'**ajout de nucléotides** s'effectue en effet à l'**extrémité 3'** qui porte un **groupement OH libre** (figure 22).

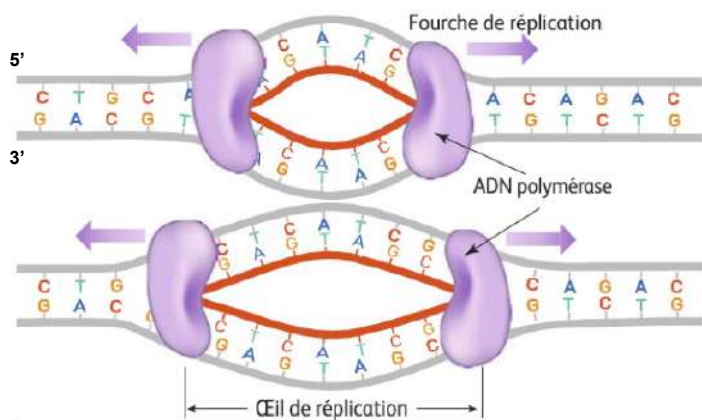


Ajout d'un nucléotide à un brin d'ADN. Lorsqu'un nucléoside triphosphate se lie au squelette désoxyribose-phosphate d'un brin d'ADN en cours de synthèse, il perd deux de ses groupements phosphate sous la forme d'une molécule de pyrophosphate. L'enzyme qui catalyse cette réaction est l'ADN polymérase. C'est l'hydrolyse des liaisons existant entre les groupements phosphate du pyrophosphate qui fournit l'énergie nécessaire à la réaction.

▲ FIGURE 22. **Polymérisation nucléotidique lors de la réplication.**
D'après CAMPBELL & REECE (2004).

3. La réplication, un processus bidirectionnel à une seule origine chez les Bactéries et plusieurs chez les Eucaryotes

- L'**origine de réplication** est un **point de l'ADN à partir duquel s'initie la réplication**.
- C'est une **séquence constante** qui s'appelle **OriC** chez les Bactéries.
Des protéines variées interviennent dans la reconnaissance de la séquence **OriC** et l'initiation de la réplication.
- Contrairement à ce qui se passe chez les Eucaryotes où l'on note **plusieurs origines de réplication**, le **chromosome bactérien** ne présente qu'**une seule origine de réplication**.



▲ FIGURE 23. **Fourche de réplication / Œil de réplication.**

<http://svt-survostraces.blogspot.fr/2011/09/schemas-des-mecanismes-de-la.html>
(consultation décembre 2016).

Pour information : notion de réplicon

On peut appeler **réplicon** une **portion d'ADN pouvant se répliquer à partir d'une origine de réplication**. Chez les Bactéries, le chromosome circulaire est composé d'un unique réplicon. En revanche, les Eucaryotes possèdent des chromosomes présentant **plusieurs réplicons**.

Fourche de réplication et œil de réplication (figure 23)

- Une **fourche de réplication** est le **lieu où les deux brins d'une molécule d'ADN en cours de réplication sont en train de se séparer** ; à partir d'une origine de réplication, on assiste à la progression dans des sens opposés de **deux fourches de réplication**.
- Un **œil de réplication** est la **zone en cours de réplication située entre deux fourches de réplication provenant d'une même origine de réplication**.

- On peut noter que la **réplication** est **bidirectionnelle** (figure 23) : **deux fourches de réplication progressent dans des sens opposés à partir d'une même origine de réplication**.

4. La réplication, un processus assuré par un complexe enzymatique que l'on peut nommer **réplisome** ou **complexe de réplication** [pour information]

- On appelle **réplisome** ou **complexe de réplication** l'**ensemble des enzymes qui coopèrent dans la réalisation de la réplication**.

Je fais ici l'**impasse** sur les **polypeptides** nommés **clamps** (en français : « pinces » ?) (PCNA chez les Eucaryotes, **pince β** chez les Bactéries...) de même que sur les **topologies précises des complexes de réplication**.

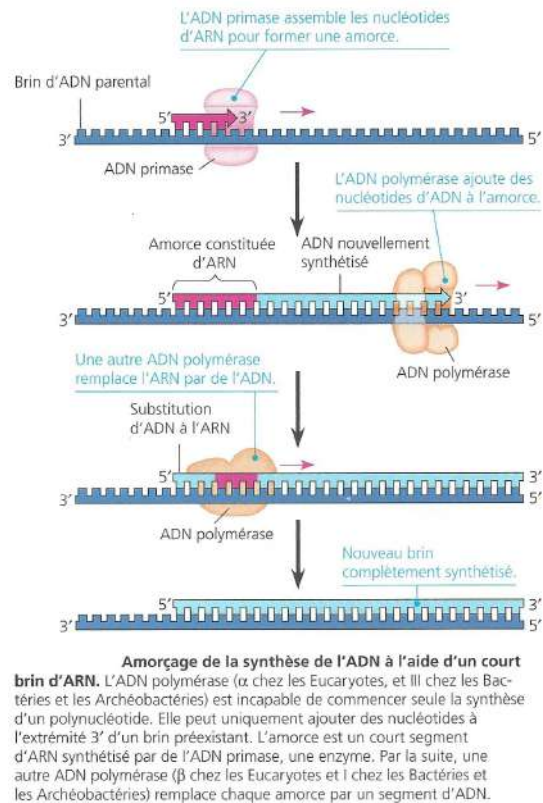
a. Une ouverture de la molécule par une hélicase et un désenroulement par des topoisomérases

- La **réplication de l'ADN suppose l'ouverture progressive de la molécule d'ADN (séparation des deux brins initialement associés par des liaisons H) à partir de l'origine de réplication** : cette opération est assurée par une **hélicase** qui reconnaît justement les **origines de réplication** et permet ensuite la **progression de la fourche de réplication**.
- Rappelons du reste que l'ADN est une **hélice droite** : l'**ouverture** de la molécule pourrait donc conduire à un **super-enroulement** de la molécule en même temps qu'elle est **ouverte**. Cela est **empêché** par l'action de **topoisomérases** qui **agissent en amont de la fourche de réplication en désenroulant l'ADN**. Elles y parviennent **en coupant un des brins d'ADN, en lui faisant subir une rotation autour de l'autre brin dans un sens s'opposant à l'enroulement, puis en le ressoudant là où il avait été coupé**.

b. Des protéines stabilisatrices empêchant le ré-appariement de la séquence : les SSB

- Latéralement, le long de la **molécule d'ADN ouverte**, des **protéines stabilisatrices** nommées **SSB** (Single-Strand Binding Proteins, protéine se liant à un simple brin [d'ADN]) assurent le **maintien en conformation ouverte des deux brins d'ADN et empêchent la réassociation des brins**, laissant ainsi la possibilité aux autres enzymes d'agir.

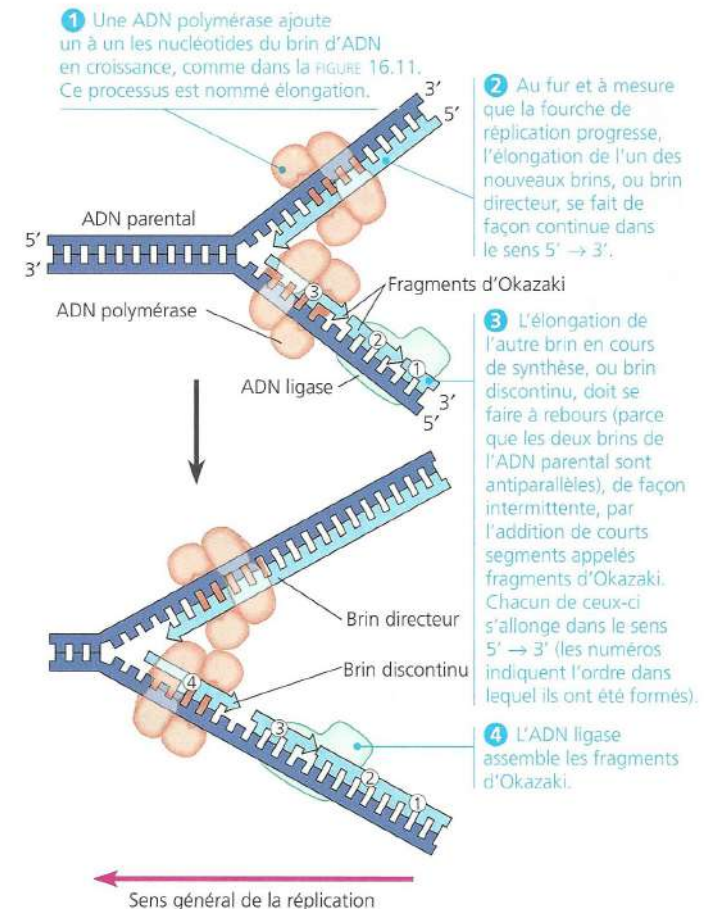
c. Une initiation de la polymérisation de l'ADN par une primase déposant une amorce ARN suivie d'une polymérisation par une ADN polymérase



▲ FIGURE 24. **Amorçage et élongation de la réplication : coopération ADN primase / ADN polymérases.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).

- Au niveau de l'origine de réplication, une **ADN primase assemble des ribonucléotides et forme une amorce ARN** (oui, oui, ARN !!) (dans le sens 5'→3') ; cette enzyme est une **ARN polymérase** qui ne polymérise que **quelques nucléotides** (figure 24).
- Une première **ADN polymérase (ADN pol)** reconnaît ensuite l'amorce et **polymérise alors les nucléotides en aval de cette amorce dans le sens 5'→3'**. Cette fois-ci, les **nucléotides incorporés** sont des **désoxyribonucléotides** (initialement sous forme **triphosphate**, puis sous forme **monophosphate** une fois incorporés) (figure 24).
- Par la suite, une autre **ADN pol** permettra le **remplacement de l'amorce ARN par de l'ADN** (figure 24).

d. Une polymérisation de l'ADN continue dans le brin précoce et discontinue dans le brin tardif constitué de fragments d'OKAZAKI



▲ FIGURE 25. **Brin précoce et brin retardé.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).

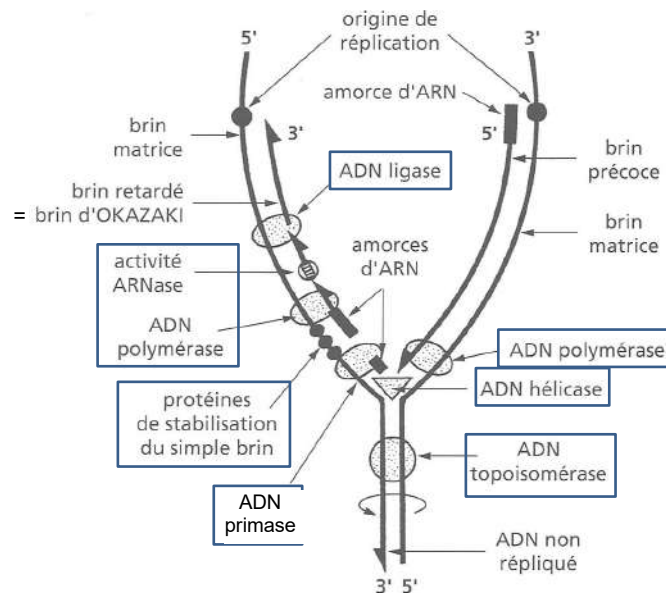
- Rappelons tout d'abord que la **polymérisation de l'ADN** ne peut s'effectuer que dans le **sens 5'→3'**. Malgré cela, au niveau d'une **fourche de réplication**, on assiste à la **néoformation de brins d'ADN** des deux côtés (figure 25).
- Ces deux brins ne subissent **pas exactement les mêmes processus** (figure 25) :
 - Le **brin synthétisé dans le sens 5'→3'** l'est de manière **continue**, c'est-à-dire que sa polymérisation par une **ADN pol** s'effectue sans accroc à partir de l'amorce ARN : on parle alors de **brin précoce** (= **brin direct**, ou **brin directeur**, de l'anglais *leading strand*).
 - Le **brin synthétisé dans le « sens 3'→5' »** l'est de manière **discontinue**, c'est-à-dire que sa polymérisation se fait de manière intermittente par petits fragments nommés **fragments d'OKAZAKI** : on parle alors de **brin tardif** (= **brin**

retardé de l'anglais *lagging strand* de *to lag*, décaler). **À mesure que la fourche de réplication progresse, des amorces ARN sont régulièrement synthétisées puis la polymérisation s'effectue dans le sens 5'→3' (seul sens possible !) en s'éloignant de la fourche.** Le caractère discontinu de cette polymérisation explique qu'elle prenne **plus de temps** que la synthèse du **brin précoce**.

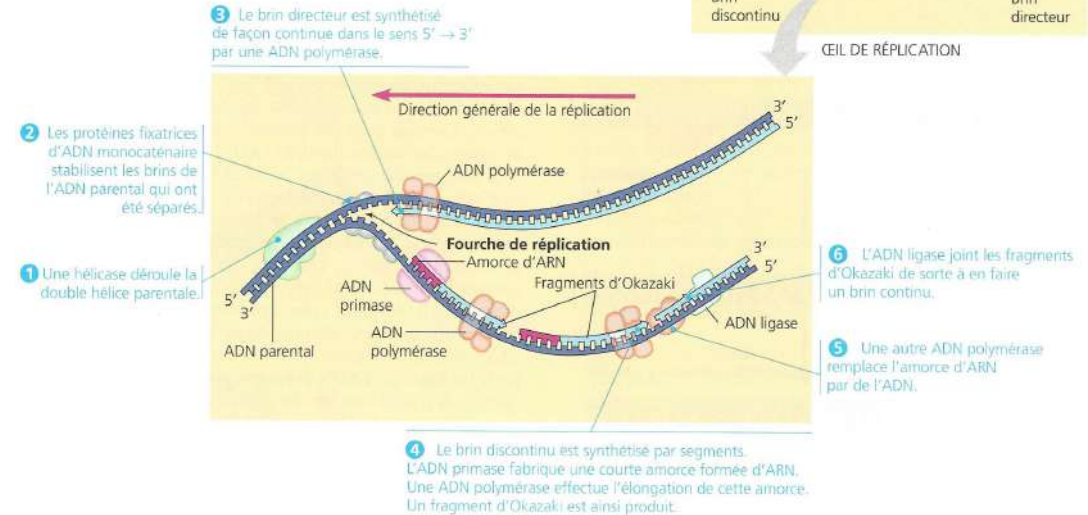
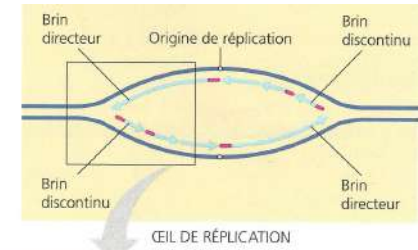
e. Une liaison des morceaux de brins néo-synthétisés par des ligases

- Les **différents fragments des brins néosynthétisés**, particulièrement les **fragments d'OKAZAKI** sont finalement **soudés entre eux** par des **ADN ligases**.
- Sur chaque **nouvelle molécule d'ADN**, le **brin néoformé** est donc ainsi **parfaitement intégré**, bien qu'il ait été synthétisé par des processus en partie discontinus.

f. Bilan : une vision d'ensemble de la réplication



▲ FIGURE 26. **La réplication : une vision synthétique.** D'après PEYCRU *et al.* (2010a), corrigé.
Cadres : protéines appartenant au complexe de réplication.



Résumé de la réplication de l'ADN. Le schéma détaillé ci-dessus montre une fourche de réplication. Cependant, comme le rappelle la petite illustration globale un peu plus haut, à droite, la réplication se déroule simultanément aux deux fourches situées à chaque extrémité d'un œil de réplication. Remarquez

que les brins directeurs sont amorcés par un segment d'ARN (magenta), tout comme la plupart des fragments d'Okazaki des brins discontinus. Dans les deux fragments sans amorce, une ADN polymérase a déjà remplacé les nucléotides d'ARN par des nucléotides d'ADN. Si l'on regarde chacun des nouveaux brins, on remarque que la moitié

de leur longueur est synthétisée de façon continue, sous forme de brin directeur, alors que l'autre moitié (de l'autre côté du point d'origine) est synthétisée par fragments, sous forme de brin discontinu.

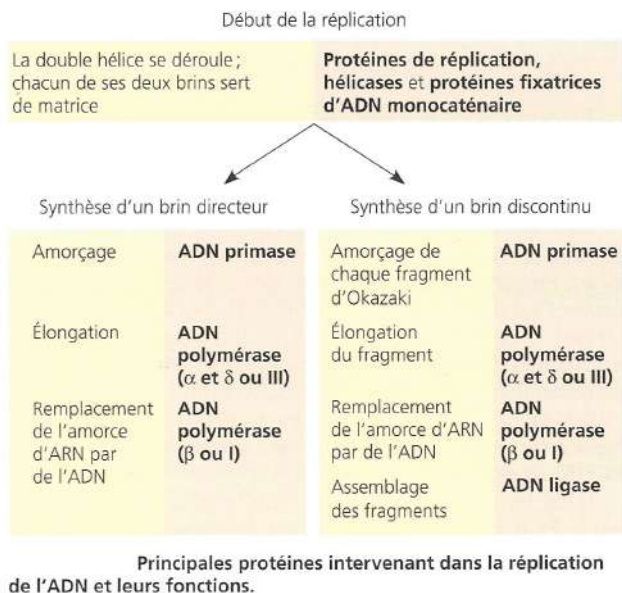
▲ FIGURE 27. **La réplication : une autre vision synthétique.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).

- Deux schémas sont proposés : la **figure 27** permet de bien comprendre le processus alors que la **figure 26** est plus **facile à refaire** dans une copie.
- Le **tableau I** résume les **principales enzymes impliquées** dans la réplication.

▼ **TABLEAU I. Principales enzymes intervenant lors de la réplication.**
D'après CAMPBELL & REECE (2004).

Pour les ADN polymérases, celles qui sont nommées avec une **lettre grecque** se retrouvent chez les **Eucaryotes** alors que celles qui sont nommées avec un **chiffre romain** se retrouvent chez les **Bactéries** [pas nécessaire de retenir ça !].

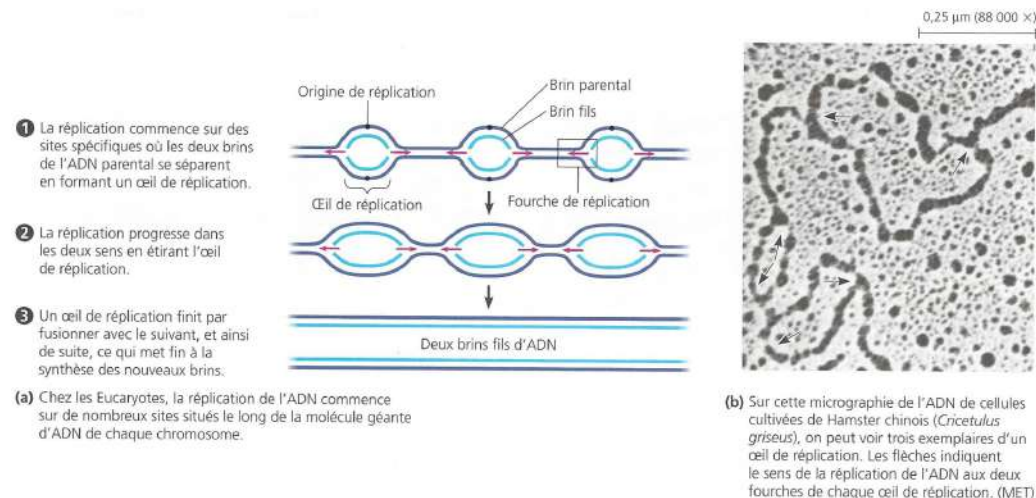
NB Les **topoisomérases** ont été omises dans ce tableau.



5. Quelques particularités de la réplication eucaryote

a. La réplication : un processus à plusieurs origines chez les Eucaryotes, et donc plusieurs yeux de réplication

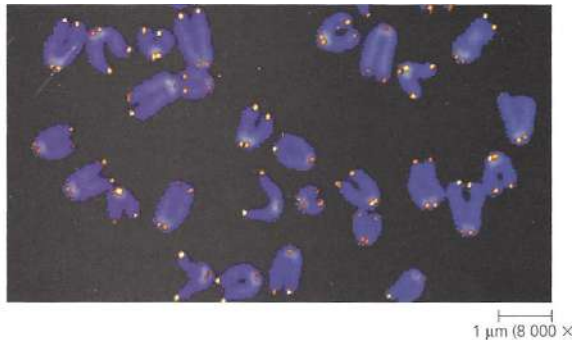
- Chez les **Eucaryotes**, les **chromosomes** (généralement nettement plus longs que ceux des Bactéries) présentent plusieurs **réplicons** (portion d'ADN pouvant se répliquer à partir d'une origine de réplication).
- Il y a donc **plusieurs origines de réplication** et le processus progresse donc simultanément au niveau de **plusieurs yeux de réplifications** (figure 28).
- Notons que les **brins** des différents **réplicons** sont **associés** par des **ADN ligases**.



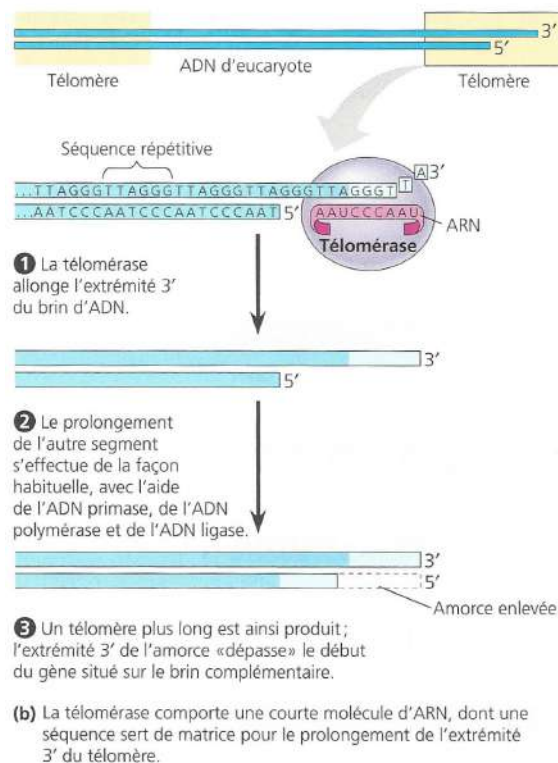
▲ **FIGURE 28. La réplication eucaryote : plusieurs yeux de réplifications simultanés.**
D'après CAMPBELL & REECE (2004).

b. Le problème de la réplication des télomères et l'intérêt des télomérases que l'on rencontre dans certaines cellules [pour information ?]

- Les **chromosomes eucaryotes** étant **linéaires**, ils possèdent donc des **extrémités** qu'on appelle **télomères**. Ce sont des **régions hautement répétitives généralement considérées comme non codantes et qui ne sont pas répliquées par le réplisome** : il s'ensuit que le **brin néoformé** est **plus court** que le **brin matrice** (figure 29).
- Au fil des générations de cellules, les **chromosomes se raccourcissent légèrement** et il se pourrait que **certaines portions codantes** ou du moins **régulatrices** finissent par être **altérées**, ce qui expliquerait par exemple en partie le **vieillessement**.
- Dans **certaines cellules**, notamment les **cellules embryonnaires** ou encore dans les **cellules germinales**, des **enzymes** permettent toutefois de **rallonger les télomères**, ce qui évite le **raccourcissement des chromosomes** ou l'**altération de séquences codantes**. On peut citer une enzyme, la **télomérase** (figure 29), dont il ne me semble pas nécessaire de connaître le mode d'action.



(a) Le colorant orange vif marque les télomères de ces chromosomes de souris (MP).



Télomères et télomérase. Chez les Eucaryotes, le problème de la réplication des extrémités est résolu par la présence de séquences non codantes et sacrificables, appelées télomères, et par la présence de l'enzyme télomérase dans certaines cellules.

▲ FIGURE 29. Télomères et télomérase. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

6. L'existence d'erreurs généralement corrigées lors de la réplication (correction sur épreuve) ou après (réparation post-réplicative)

- Chez les Bactéries comme chez les Eucaryotes, l'ADN polymérase fait des erreurs de réplication qui génèrent des **mutations ponctuelles** (voir B).
- Dans la majorité des cas, ces **mutations** sont **corrigées** (voir B).
 - Soit **sur épreuve** par l'ADN polymérase elle-même qui possède une **activité exonucléasique**.
 - Soit **après réplication**, grâce à des **systèmes variés de réparation de l'ADN** qui **balaient continuellement l'ADN à la recherche d'anomalies**.

On peut retenir l'ordre de grandeur suivant :

- Hors correction, le **taux d'erreur** de la **réplication** est de 10^{-6} ;
- Avec correction, le **taux d'erreur par cycle cellulaire** tombe en moyenne à 10^{-9} .

7. Bilan : la réplication, un processus hautement conforme

- Finalement, les **mécanismes de la réplication** permettent, y compris grâce aux **mécanismes de réparation** (que nous allons voir en B), une **très haute conformité**.

Un **processus génétique** est dit **conforme** lorsqu'il y a **conservation de la séquence nucléotidique au cours du processus**.

B. Les mutations ponctuelles, des modifications génétiques aléatoires généralement corrigés mais pouvant être transmises

J'anticipe un peu sur le programme de BCPST2... mais si l'on veut parler de correction, il faut parler de mutation...

1. Des modifications locales de la séquence nucléotidique de plusieurs types

a. Définition de mutation et mutation ponctuelle

- Une **mutation au sens le plus large** désigne toute **modification de l'information génétique d'une cellule** ; c'est donc un synonyme – dans cette acception – de **variation génétique**.
- On appelle **mutation ponctuelle** (= **mutation génique**) une **modification locale de la séquence nucléotidique qui affecte une paire de base, ou quelques paires de bases**.

b. Typologie des mutations ponctuelles : insertions (= additions), délétions, substitutions

- Voir figure 30 pour les **définitions** et l'**illustration**.

◆ **Substitution** = remplacement d'un nucléotide par un autre. 2 possibilités :

◆ **Transition** = remplacement d'une purine par une autre, ou d'une pyrimidine par une autre.

◆ **Transversion** = remplacement d'une purine par une pyrimidine (ou réciproquement).

◆ **Délétion** : perte d'un (ou plusieurs) nucléotide.

◆ **Insertion (= addition)** : ajout d'un (ou plusieurs) nucléotide.

◆ Remarquez que, lorsqu'on dit qu'on parle de remplacement, perte ou gain « d'un » nucléotide, on fait en fait référence à une **paire de nucléotides** (puisque le nucléotide en vis-à-vis dans la double-hélice d'ADN est nécessairement affecté).

ATCGTTA
TAGCAAT

Séquence initiale

ATCCTTA
TAGGAAT

Substitution

ATCGTA
TAGCAT

Délétion

ATACGTTA
TATGCAAT

Insertion

▲ FIGURE 30. **Typologie des mutations ponctuelles.** D'après mon cours de Capes.

2. Des modifications locales de la séquence nucléotidique qui peuvent apparaître lors de la réplication ou du stockage de l'ADN

- Il s'agit ici d'examiner l'**origine des mutations ponctuelles**.

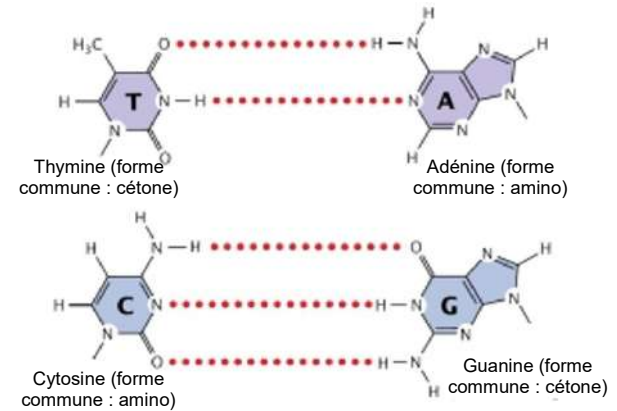
a. Des mutations ponctuelles qui peuvent apparaître lors de la réplication de l'ADN

- Lors de la réplication, l'ADN polymérase peut effectuer des **erreurs de réplication** qui peuvent conduire à des **mutations**.
- Comme nous le verrons **plus loin**, la **plupart des mutations** sont **corrigées** lors de la **réplication** par l'ADN polymérase elle-même qui possède une **activité auto-correctrice**.

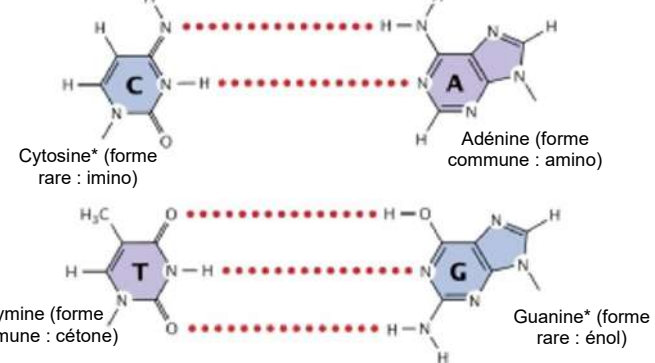
α. L'exemple des mésappariements dus à la tautomérie des bases azotées

- Les **bases azotées** existent chimiquement sous **deux formes isomères** où un **hydrogène peut se déplacer** nommées **formes tautomères** : une **forme cétone** et une **forme énol** pour G et T ; une **forme amino** et une **forme imino** pour A et C.
- Les formes **énol** et **imino** sont statistiquement **rarissimes** mais, si l'une est présente lors de la réplication à un moment crucial, elle peut conduire à un **mésappariement** : les **règles de complémentarité entre nucléotides** sont alors **inversées en raison d'un nombre de liaisons H atypique**, ce qui conduit à des **associations anormales entre bases azotées** (figures 31-32).

APPARIEMENTS STANDARD :



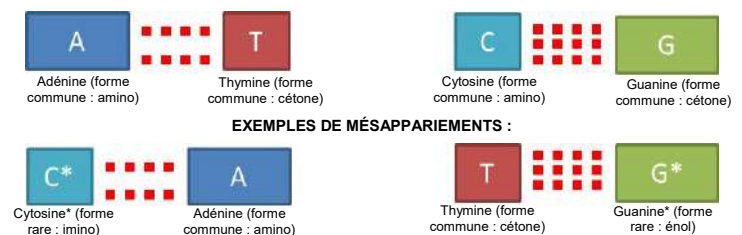
EXEMPLES DE MÉSAPPARIEMENTS :



▲ FIGURE 31. **Appariements standards de bases azotées et mésappariements : une schématisation plus rigoureuse [pour comprendre].** D'après PRAY (2008).

Les **pointillés rouges** indiquent les **liaisons H** entre bases azotées.

APPARIEMENTS STANDARD :

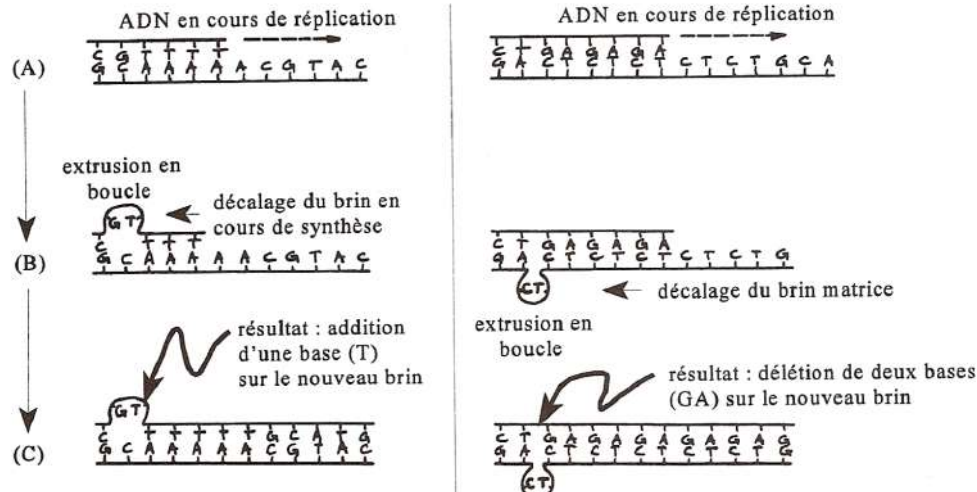


▲ FIGURE 32. **Appariements standards de bases azotées et mésappariements : une schématisation simple.** Schéma original.

Les **pointillés rouges** indiquent les **liaisons H** entre bases azotées.

β. Insertions ou délétions par glissement de brins [pour information ?]

- Des **boucles** peuvent se former **localement**, conduisant à l'**extrusion** d'un ou plusieurs nucléotides. Cela se produirait surtout **lorsque les bases sont très répétitives**, car cela favorise le **glissement** d'un brin l'un sur l'autre **lorsque le nouveau brin est synthétisé lors de la réplication** (figure 33).
- Il s'ensuit une **addition de nucléotide(s)**, si l'**extrusion** se forme sur le **brin néoformé**, ou au contraire une **délétion de nucléotide(s)**, si l'**extrusion** se forme sur le **brin matrice** (figure 33).



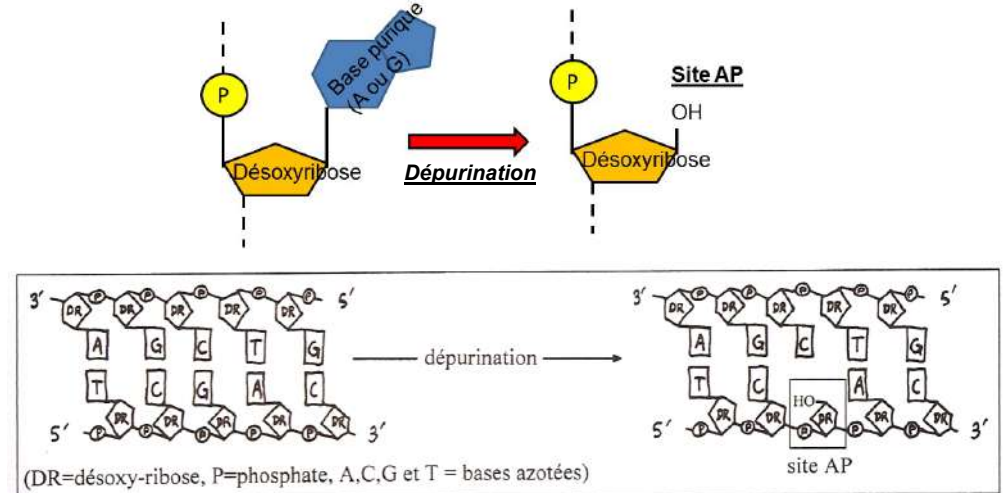
▲ FIGURE 33. Les glissements de brin lors de la réplication et leurs conséquences [pour information ?]. D'après POULIZAC (1999).

b. Des mutations ponctuelles qui peuvent apparaître lors du stockage de l'ADN de manière spontanée ou induite

- Des mutations peuvent apparaître lors du **stockage de l'information génétique** dans le **noyau**. Ces mutations peuvent être **spontanées**, sans raison apparente, ou **provoquées** par des **agents mutagènes** qui sont des **facteurs environnementaux augmentant la fréquence des mutations** ; on parle alors, dans ce second cas, de mutations **induites**.

α. Un exemple d'altération chimique pouvant engendrer une mutation spontanée : la dépurination

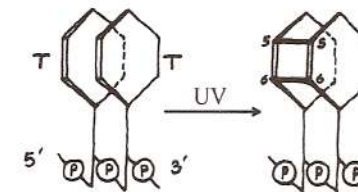
- Spontanément et sporadiquement**, la **molécule d'ADN** peut être localement **altérée** par **divers mécanismes**.
- Le programme invite à examiner l'exemple des **dépurinations** : **une purine est alors ôtée du squelette ose-phosphate de l'ADN** ; cela aboutit à la naissance d'un **site apurinique (= site AP)** (figure 34). En cas de **réplication**, l'**ADN polymérase** placera en vis-à-vis du **site AP** un **nucléotide au hasard** (souvent **A**), ce qui suscite une **mutation**.
- Notons qu'il existe aussi des **dépyrimidations** mais celles-ci sont **beaucoup plus rares**.



▲ FIGURE 34. Dépurinations. Schéma original et d'après POULIZAC (1999).

β. Un exemple d'altération de l'ADN engendrée par le rayonnement UV (un agent mutagène) et pouvant susciter une mutation induite : la dimérisation de thymines

- Il existe de nombreux **agents mutagènes** qui sont des **agents environnementaux capables d'augmenter la fréquence des mutations**. Le programme invite à traiter l'exemple des **ultra-violets** (qui constituent un **agent mutagène naturel**, contrairement aux très nombreux agents chimiques d'origine anthropique).
- Les **UV** peuvent provoquer une **dimérisation** des **bases pyrimidiques** (notamment si **deux thymines** se suivent sur un brin) : il y a **formation de liaison covalentes entre les bases** (figure 35). Si la modification persiste, une **substitution**, une **délétion** ou un **arrêt de la réplication** peuvent s'ensuivre lors de **réplication**.



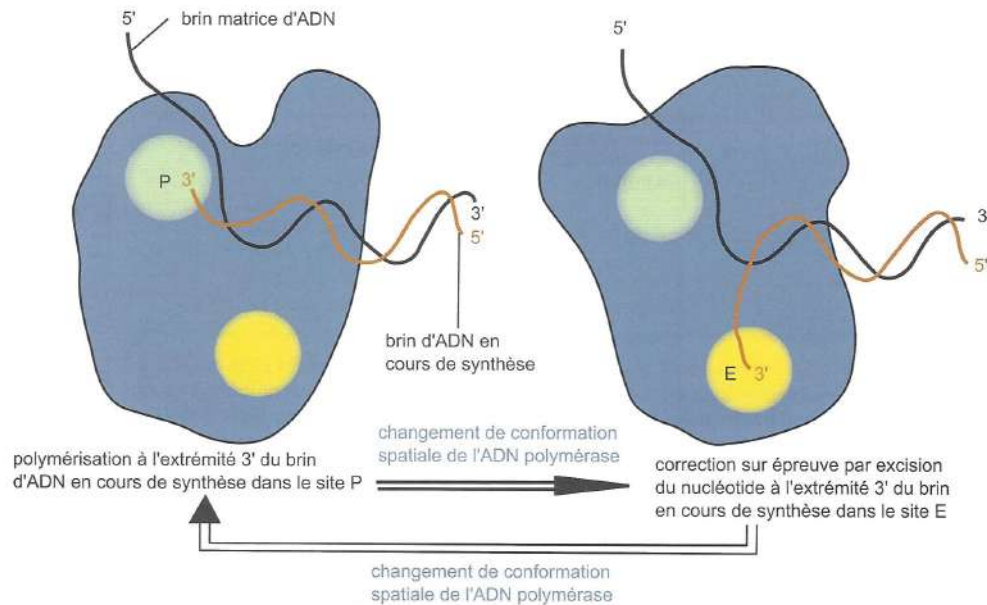
Dimérisation de deux thymines adjacentes sur un brin

▲ FIGURE 35. Dimérisation de thymines. D'après POULIZAC (1999).

3. Des modifications locales de la séquence nucléotidique qui sont souvent corrigées par des systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN

- La plupart des mutations sont corrigées par des **systèmes enzymatiques de réparation** de l'ADN. Certaines perdurent toutefois et peuvent alors se répandre dans les **cellules** au fil des **mitoses**.

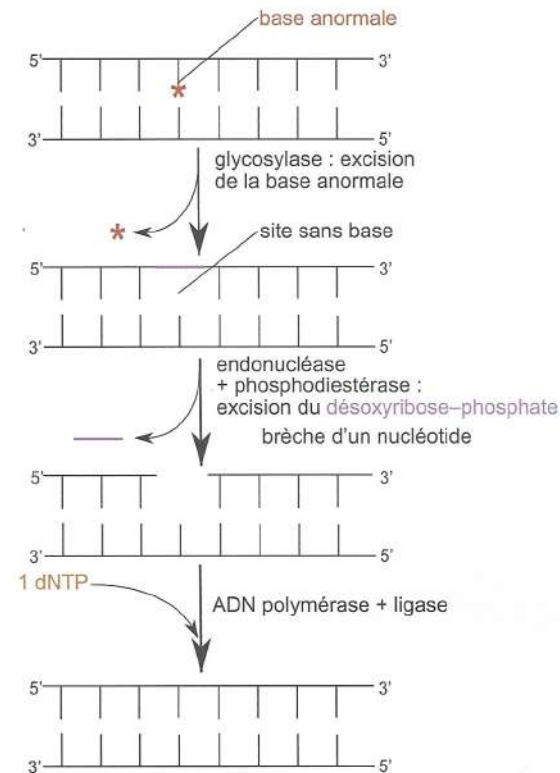
a. Des erreurs de réplication corrigées au moment même de la réplication : l'activité auto-correctrice des ADN polymérases (activité exonucléasique)



▲ FIGURE 36. **Activité auto-correctrice d'une ADN polymérase.** D'après PEYCRU *et al.* (2013).
Site P : activité polymérase. Site E : activité exonucléasique.

- Les **ADN polymérases** sont capables de **détecter un mésappariement** : en effet, comme les **formes tautomères rares** des **nucléotides** ne sont **pas stables**, un **mésappariement** produit généralement une **modification locale de la forme de l'ADN** qui est détectée par l'**ADN polymérase**.
- Les **ADN polymérases** possèdent une **sous-unité exonucléasique** qui **peut hydrolyser l'extrémité du brin en cours de synthèse si un mésappariement est détecté** ; cette sous-unité **excise le nucléotide défectueux en 3'**, le remplace puis l'**ADN Pol** reprend son **activité de polymérisation** (figure 36).

b. Une correction des altérations de l'ADN hors réplication impliquant des endonucléases

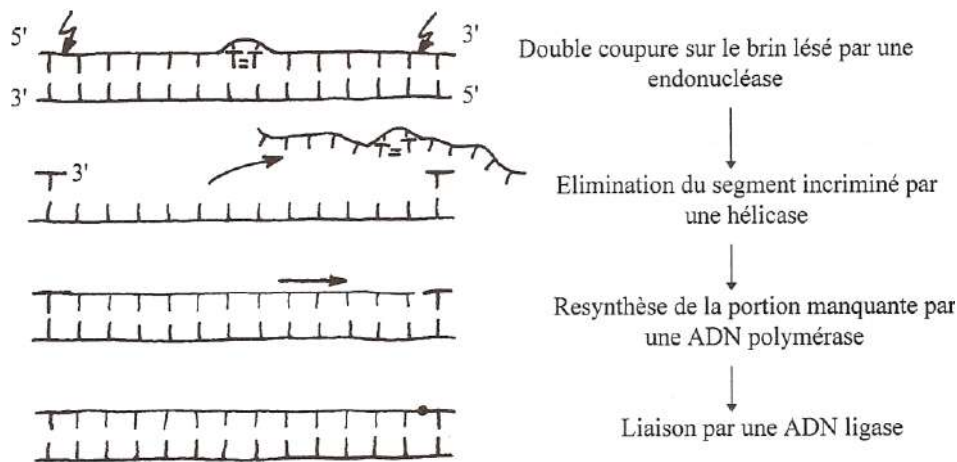


Correction par excision de base.

Réparation par excision de base. La correction par excision d'une base anormale fait intervenir successivement :
 - une glycosylase éliminant la base anormale,
 - une endonucléase et une phosphodiesterase éliminant le sucre-phosphate correspondant,
 - une ADN pol et une ligase restaurant le brin par adjonction du bon nucléotide.
 Dans le cas d'une dépurination, spontanée ou induite par un mutagène, les mécanismes correcteurs commencent à l'intervention de l'endonucléase.

▲ FIGURE 37. **Ensemble d'étapes enzymatiques permettant d'exciser et de remplacer un nucléotide défectueux (par exemple : un site AP) : un modèle possible.**
D'après PEYCRU *et al.* (2013).

- Qu'il s'agisse des **altérations dues à la réplication** qui n'auraient **pas été corrigées par l'ADN pol** ou d'**altérations intervenant lors du stockage de l'ADN**, la majorité des altérations donne lieu à une **réparation**.
- Il existe de **nombreuses enzymes spécialisées dans la réparation de l'ADN**, ce qui montre l'**importance** de l'existence de **tels systèmes**. Ces enzymes **balaient l'ADN** régulièrement à la recherche de **sites à réparer**.
- On peut citer les **endonucléases capables de reconnaître un site défectueux et d'exciser le nucléotide erroné** (figure 37), **voire d'exciser un fragment de brin comprenant le site défectueux** (figure 38). Il y a ensuite **resynthèse du nucléotide manquant** (figure 37) ou du **brin manquant** par les **systèmes enzymatiques** de la **réplication** (figure 38).



▲ FIGURE 38. **Excision-remplacement d'un oligonucléotide.** D'après POULIZAC (1999).

Pour comprendre : différence entre endonucléase et exonucléase

Une enzyme ayant une **activité exonucléasique** dépolymérise un acide nucléique par une **extrémité**, alors qu'une enzyme à **activité endonucléasique** coupe un brin d'acide nucléique (ou deux brins) au milieu de la molécule.

Remarque : les **enzymes de restriction** sont des **endonucléases** !

c. Des corrections hors réplication pouvant recourir à des mécanismes particuliers : l'exemple de la dé-dimérisation de thymines

- Il existe des **mécanismes généraux de réparation de l'ADN**, comme nous venons de le voir, mais aussi des **mécanismes propres à quasiment chaque type de mutations** faisant souvent intervenir des **enzymes spécialisées**. Le programme invite à examiner le cas des **dimères de thymines**.

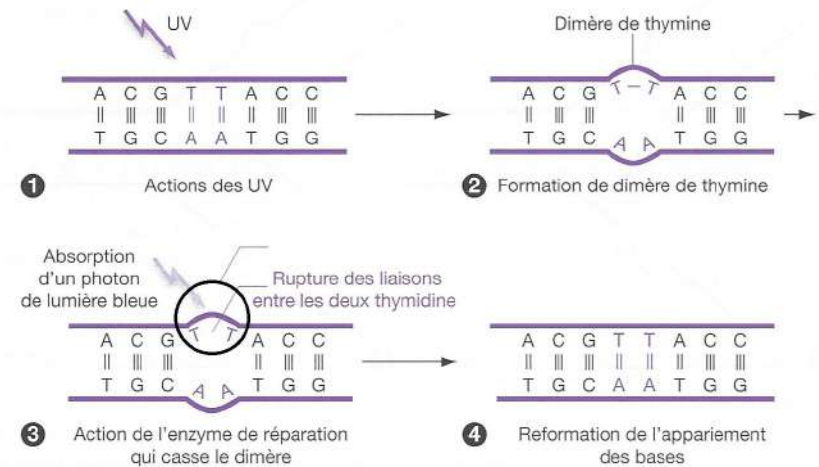
α. Une possibilité de réversion directe

- Il arrive que **certaines mutations** se corrigent « d'elles-mêmes », sans intervention d'agents biologiques, comme elles sont apparues : c'est typiquement le cas des **dimérisations de thymines** où les **UV** peuvent **inverser le processus** spontanément.

β. Une possibilité de réversion par la photolyase

- La **photolyase** est une **enzyme qui catalyse la dé-dimérisation de pyrimidines (dont les thymines) en utilisant la lumière visible, notamment les radiations bleu-violet**. La **réaction catalysée** s'appelle **photoréactivation** (figure 39).
- Cette enzyme est **répandue chez les Bactéries, les Angiospermes, la plupart des Animaux** mais... n'existe **pas** chez les **Mammifères placentaires** !

Notons toutefois que les **Mammifères** présentant une **pilosité importante** (sauf l'Homme) et, parfois, une **peau pigmentée**, ce qui limite l'**exposition au rayonnement ultra-violet** des tissus et rend en théorie plus **rare** les **dimérisations** de pyrimidines.



Principe de fonctionnement de l'enzyme de photoréactivation des procaryotes

▲ FIGURE 39. **Principe de fonctionnement de la photolyase.** D'après BREUIL (2007).

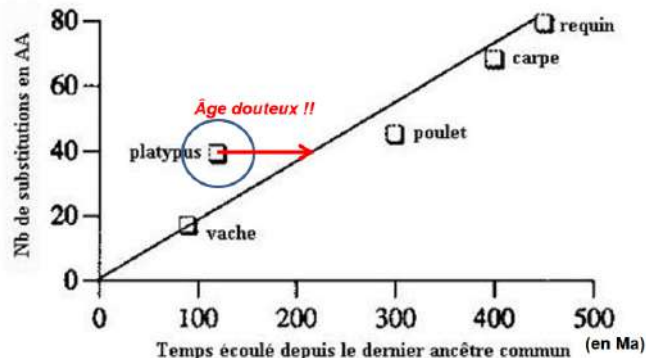
4. Des modifications locales de la séquence nucléotidique aléatoires et à la fréquence variable

- Les **mutations** sont fondamentalement des **processus aléatoires** : elles surviennent **au hasard** et peuvent **intervenir en tout lieu d'une molécule d'ADN**.
- On peut en définir la **fréquence**. Un **chiffre** est souvent avancé chez les **Bactéries** et régulièrement extrapolé à tous les êtres vivants :
 - Le **taux de mutation moyen** serait de l'ordre de **10^{-9} par cycle cellulaire**
 - Le **taux de mutation lors de réplication** serait de l'ordre de **10^{-6} par réplication** : les **mécanismes de réparation** expliquent que l'on tombe à des **taux de mutation nettement plus faibles** sur l'ensemble du **cycle cellulaire**.
- Mais ces chiffres – qui varient selon les auteurs ! – sont objectivement **totalemt indicatifs** ; **les taux de mutations varient** en fonction des **espèces**, des **gènes considérés** (notamment si la **pression de sélection** est plus ou moins forte sur tel ou tel gène)... Voir le **tableau II** pour s'en faire une idée.

Encadré A Taux de mutations et horloges moléculaires

Au-delà du programme : pour information – d'après mon cours de Capes

À l'échelle de l'évolution, les taux de mutation génique peuvent sembler, pour un gène donné, plutôt constants mais des **exceptions nombreuses** existent. Il peut y avoir **modification des taux de mutation** suite à des **changements de pression de sélection du milieu** ou de **dynamique du génome** au cours de l'évolution...



Horloge moléculaire pour le cytochrome c chez quelques Vertébrés
(Taux de substitution : 2×10^{-7} par an)

http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/biodiversite/taxa.html

Horloge moléculaire = Accumulation selon un taux constant de mutations dans un gène donné (implique donc la proportionnalité entre date de divergence et le nombre de mutations accumulées)

Attention à l'expression du taux de mutation
On peut l'exprimer
a) en nombre de mutations par division cellulaire,
b) en nombre de mutations par génération,
c) en nombre de mutations par an ou par millier d'années...
Vérifiez donc toujours l'unité d'expression des taux utilisés.

Les horloges moléculaires concernent des taux annuels et non par génération.

- On peut noter que la **variation des taux de mutation** apporte une **contribution majeure** à l'évolution des espèces, même si **les taux de mutation pour un gène donné semblent plutôt constants** (malgré de nombreuses exceptions) à l'échelle de l'évolution, définissant des **horloges moléculaires** (encadré A).

TABLEAU II. Exemples de taux de mutations pour diverses espèces et divers gènes [pour information]. <http://cgdc3.igmors.u-psud.fr/genetique/chap2i.html> (consultation mai 2016)

organisme	changement de phénotype	taux de mutation
bactériophage T2	inhibition de la lyse	10^{-8} gènes mutants/réplication
	changement spécificité d'hôte	3.10^{-9} gènes mutants/réplication
<i>Escherichia coli</i>	capacité à fermenter lactose → incapacité	2.10^{-7} cellules mutantes/division cellulaire
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	sensible à la streptomycine → résistant	10^{-8} cellules mutantes/division cellulaire
<i>Neurospora crassa</i>	prototrophe pour l'inositol → auxotrophe	8.10^{-8} spores mutantes/spores totales
<i>Drosophila melanogaster</i>	oeil rouge brique / oeil blanc	4.10^{-5} gamètes mutants/gamètes totaux
<i>Homo sapiens</i>	Chorée de Huntington (maladie génétique autosomale dominante)	10^{-8} gamètes mutants/gamètes totaux
	dystrophie musculaire de Duchenne (maladie génétique récessive liée à l'X)	entre 4 et $10 \cdot 10^{-6}$ gamètes mutants/gamètes totaux

5. Des modifications locales de la séquence nucléotidique qui peuvent avoir des conséquences cellulaires et se répandre dans les populations

a. Des mutations classables selon leur effet sur l'information génétique : mutations faux-sens, non-sens, neutres...

Les mutations qui perdurent produisent de **nouveaux allèles**. On peut **classer les mutations** selon leur **effet sur l'expression génétique** (figure 40) :

- 1. Mutations efficaces** : mutations modifiant la fonctionnalité d'une protéine ou les séquences régulatrices.
 - a) **Mutation faux-sens** : changement d'un codon en un autre qui code pour un acide aminé (AA) différent, ce qui change la fonctionnalité de la protéine.
 - ° **Mutation perte de fonction** : la protéine perd sa fonction (mutation défavorable = délétère).
 - ° **Mutation gain de fonction** : la protéine acquiert une meilleure ou une nouvelle fonctionnalité (**néofonction**) (mutation favorable = bénéfique).
 - b) **Mutation non-sens** : apparition d'un codon-stop qui aboutit à un polypeptide tronqué (mutation généralement très défavorable).
NB Cas des **mutations décalantes** (insertions, délétions) qui **décalent le cadre de lecture et modifient tous les codons à la suite de la mutation** : la probabilité d'apparition d'un codon stop est alors très élevée.
- 2. Mutations neutres** : mutations sans effet cellulaire.
 - a) Mutation touchant des zones non codantes du génome.
 - b) **Mutation silencieuse** : le codon est remplacé par un codon équivalent (grâce à la redondance du code génétique), ce qui ne modifie pas le polypeptide.
 - c) **Mutation neutre avec modification d'AA** : un nouveau codon codant pour un nouvel AA apparaît mais cet AA ne modifie pas la fonctionnalité de la protéine (raisons possibles : il est situé dans un **domaine non stratégique** de la protéine, ou bien c'est un AA avec des **propriétés équivalentes** à celui qu'il remplace...).

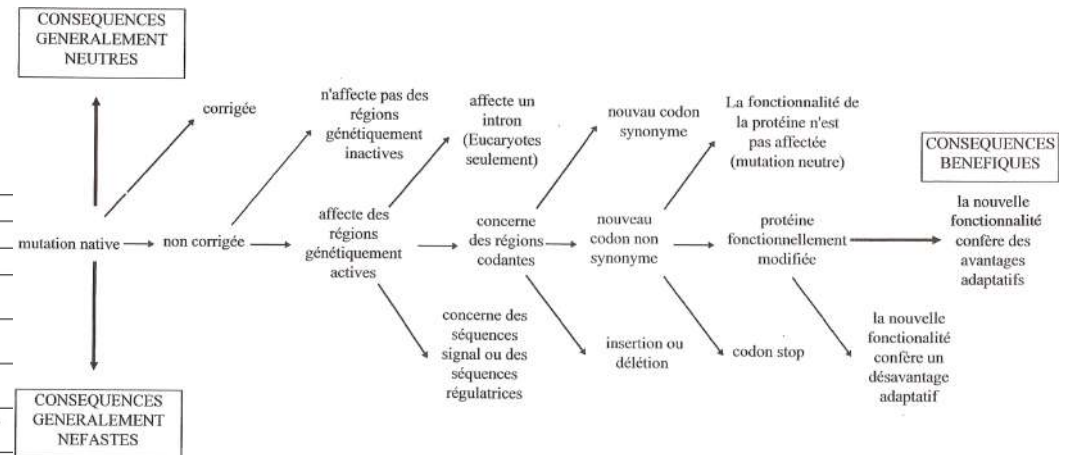


FIGURE 40. Une représentation arborescente des conséquences possibles des mutations.
D'après POULIZAC (1999).

b. Des mutations qui sont forcément transmises à la descendance chez les unicellulaires

- Chez les **unicellulaires** tels que les **Bactéries**, qui se reproduisent par **simple division**, les mutations sont forcément **transmises** à la **descendance**.

c. Des mutations qui ne peuvent se répandre dans les populations que si elles touchent les cellules à l'origine des gamètes (cellules germinales dans le cas des Mammifères)

- Chez les **organismes pluricellulaires** à **reproduction sexuée**, les mutations ne peuvent être **transmises à la descendance** que si elles touchent les **cellules à l'origine des gamètes**.
- Dans le cas des **Animaux**, il faudra ainsi qu'il s'agisse de **mutations germinales** (= **touchant les ovogonies ou les spermatogonies**).
- Cela ne veut pas dire qu'une **mutation somatique** sera forcément sans conséquence (certaines sont par exemple à l'origine de nombreux cancers) mais, dans ce cas, la mutation **ne peut pas se répandre dans la population** puisqu'elles ne sont **pas transmissibles à la descendance**.

d. Des mutations qui se répandent ou non dans les populations sous l'effet de la sélection naturelle et de la dérive génétique

- Dans les populations, les **allèles** sont soumis à **deux forces évolutives** qui conditionnent leur **expansion** ou leur **extinction** :
 - Voir BCPST2 (Évolution)
 - La **sélection naturelle** pour les **mutations favorables** ou **délétères** : **les mutations favorables sont sélectionnées** (les individus **survivent mieux** et **se reproduisent mieux**, transmettant ainsi leur **patrimoine génétique**) et **les mutations défavorables sont contre-sélectionnées (= éliminées)** (les individus **ne se développent pas jusqu'à leur terme** ou bien sont **désavantagés par la suite** et sont **éliminés** par l'environnement).
 - La **dérive génétique** qui, **selon des lois de probabilité, fixe ou élimine au hasard les mutations neutres**.

Notez que, à l'échelle moléculaire, il est aujourd'hui évident et démontré que la plupart des mutations sont neutres. Le hasard est donc un élément déterminant de l'évolution des populations et des espèces.

Bilan (adapté du programme)

- ✓ Chez les **Eucaryotes**, le **matériel génétique** est **dupliqué** au cours de la **phase S interphasique** qui **précède toute division cellulaire**.
- ✓ La **réplication semi-conservative** de l'ADN est assurée par des **ADN polymérases**. C'est un **processus** avec un **faible taux d'erreur** qui assure la **conservation globale** de l'**information génétique**.

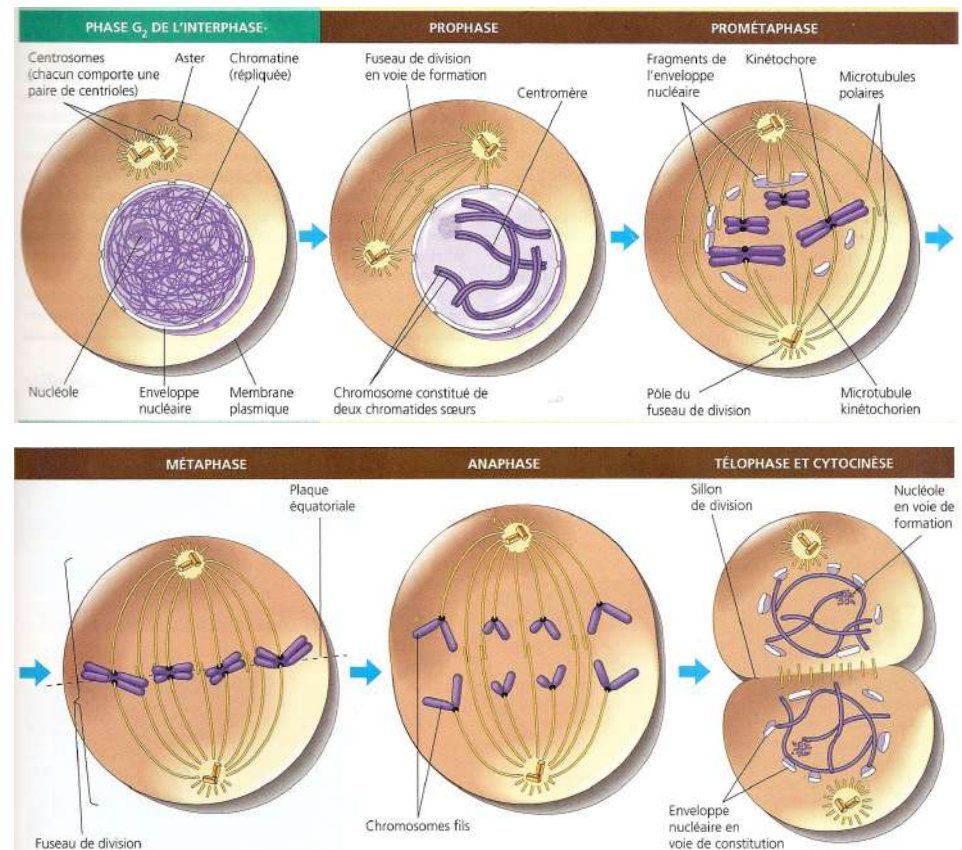
III. La transmission conforme de l'information génétique au cours de la division cellulaire mitotique

- Nous utilisons le terme « **mitose** » au sens large.

Capacités exigibles

- ✓ **Représenter** la structure d'un chromosome métaphasique (centromère, télomère, kinétochore).
- ✓ **Expliquer** comment le processus mitotique, et en particulier le fonctionnement du fuseau de division, permet l'égalité répartition des chromosomes, donc de l'information génétique.
- ✓ **Illustrer** le processus de cytokinèse chez les Métazoaires et les Embryophytes.

A. Un processus séquentiel : les étapes de la mitose (exemple des cellules animales)



▲ FIGURE 41. Une vision d'ensemble (simple) de la mitose. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

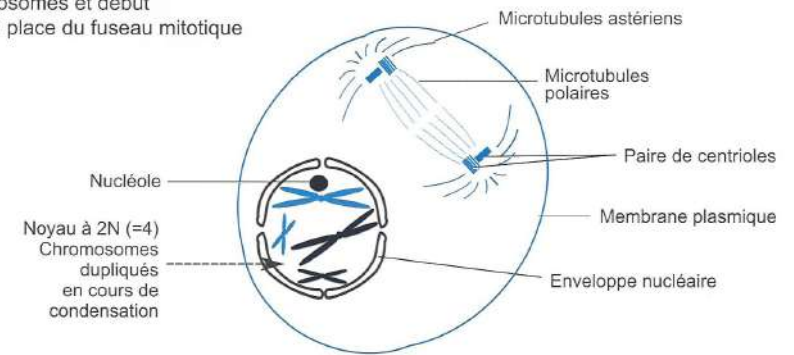
- La mitose (figures 41-42) comprend une **caryocinèse** (= **division du noyau**) et une **cytotidérèse** (= **division du cytoplasme**). On s'intéresse ici au **déroulement chronologique** de la mitose et la **succession des principaux événements** caractérisant chaque étape.

Préalablement à la mitose, on rappelle que la cellule était en **phase G2** et que la **phase S** a auparavant permis :

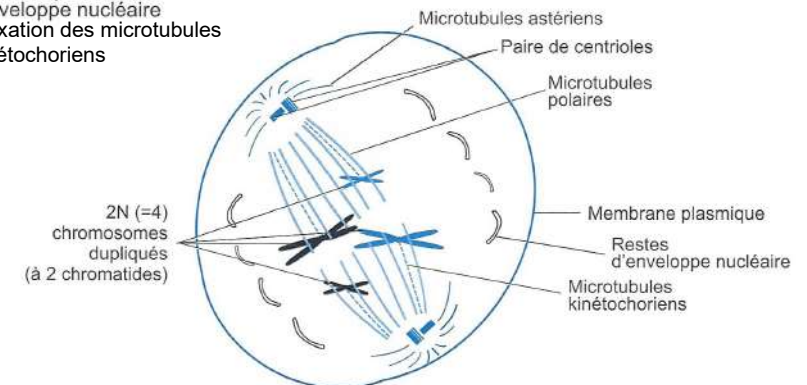
- La **duplication de l'information génétique** au moyen de la **réplication**.
- La **duplication des centrosomes** (il y en a deux, composés chacun de deux centrioles).

1. La prophase et la prométaphase ($2n$ chromosomes doubles)

(a) **Prophase** : condensation des chromosomes et début de mise en place du fuseau mitotique

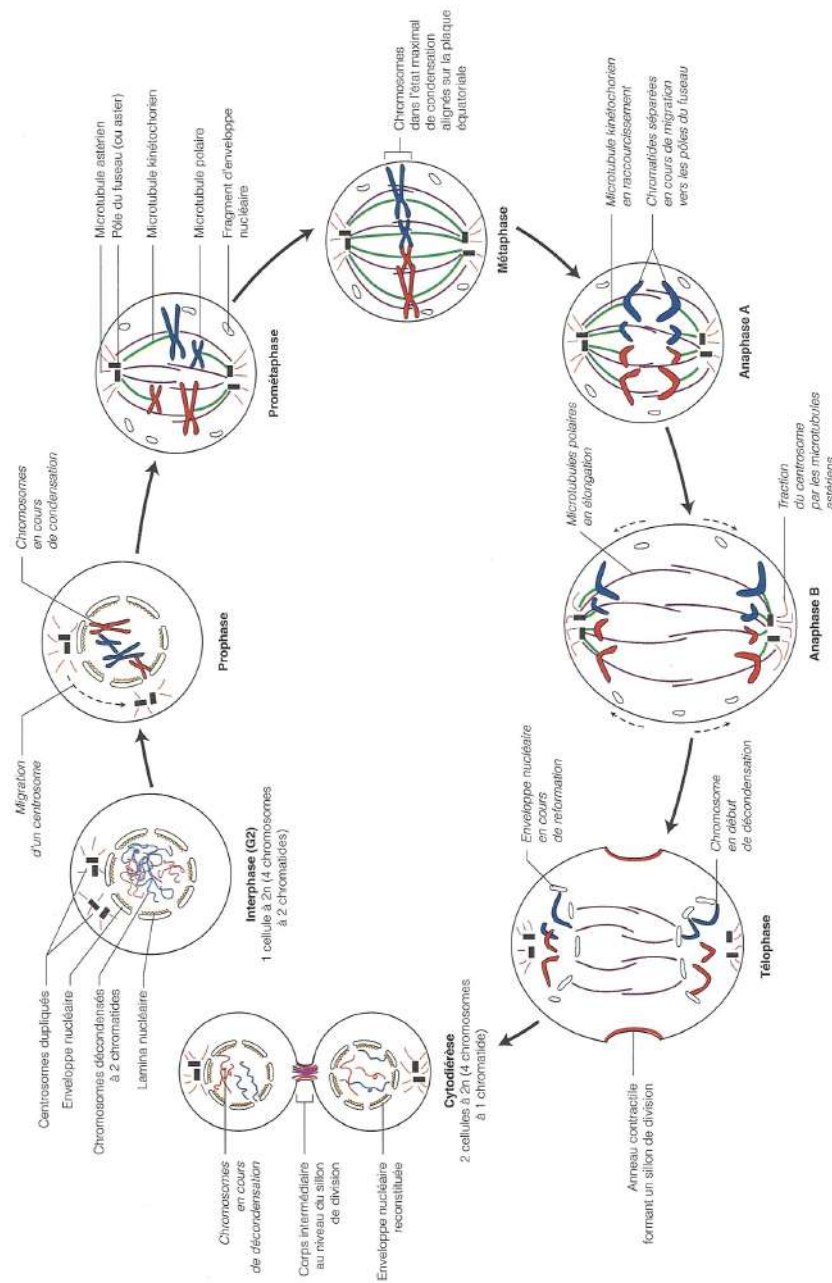


(b) **Prométaphase** : dislocation de l'enveloppe nucléaire + fixation des microtubules kinétochoriens



▲ **FIGURE 43. Prophase et prométaphase.** D'après PEYCRU *et al.* (2010a).

- Ces deux premières étapes de la caryocinèse sont souvent réunies en une seule par les auteurs : la **prophase** au sens large.
- Lors de la **prophase** (figure 43a), on assiste à :
 - La **condensation des chromosomes doubles**.



▲ **FIGURE 42. Une vision d'ensemble (plus complète) de la mitose.** D'après SEGARRA *et al.* (2014).

Les étapes de la mitose d'une cellule animale

Le schéma représente les étapes de la mitose d'une cellule contenant $2n = 4$ chromosomes. Trois couleurs sont utilisées pour représenter les microtubules du fuseau achromatique : astérien (rouge), polaire (violet), kinétochorien (vert). Ces microtubules ont tous la même structure mais se distinguent par leur localisation et leur rôle au sein du fuseau.

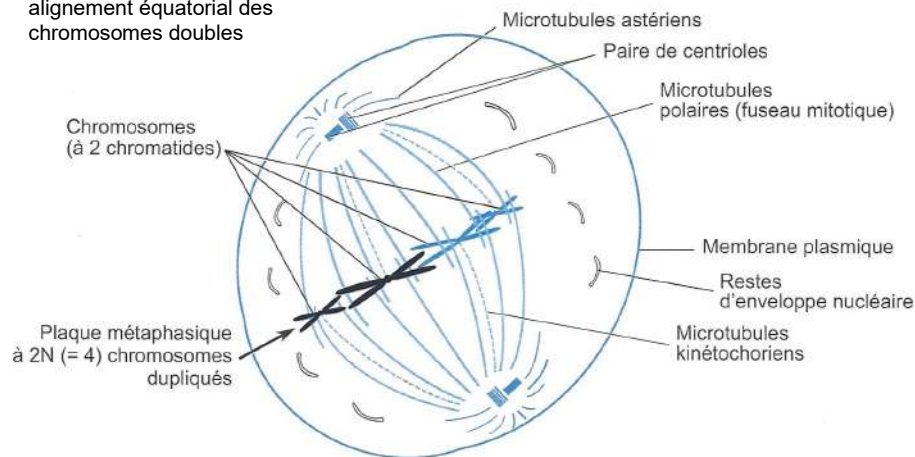
- La mise en place du **fuseau de division** (= **fuseau achromatique**) qui est **l'ensemble des microtubules assurant les différents processus de la division cellulaire**. Ce fuseau s'organise à partir des **centrosomes**.
- Lors de la **prométaphase** (figure 43b) on assiste à :
 - La **vésicularisation de l'enveloppe nucléaire**.
 - La fixation d'extrémités de **microtubules sur les chromosomes doubles** : on les appelle **microtubules kinétochoriens**, les **kinétochores** étant des **assemblages protéiques situés au niveau du centromère qui permettent justement la fixation des microtubules**.

2. La métaphase (2n chromosomes doubles)

- Lors de la **métaphase** (figure 44), on assiste à **l'alignement équatorial des chromosomes doubles** ; ils forment alors la **plaque métaphasique**.

(c) Métaphase

alignement équatorial des chromosomes doubles

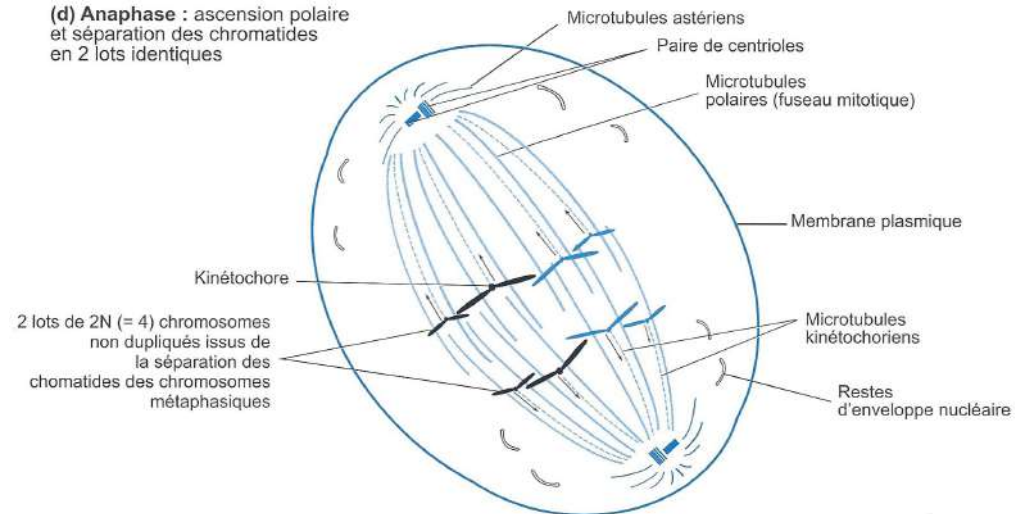


▲ FIGURE 44. **Métaphase**. D'après PEYCRU *et al.* (2010a).

3. L'anaphase (2n chromosomes doubles > simples)

- L'**anaphase** est la **phase cruciale de la caryocinèse** puisque c'est elle qui **permet l'égale répartition du matériel génétique entre les cellules-cibles**.
- Lors de l'**anaphase** (figure 45), on assiste à :
 - La **séparation des chromatides sœurs** par le biais du **clivage des centromères** : les **chromosomes initialement doubles** deviennent **simples** (mais il y a bien toujours le **même nombre de chromosomes** ! c'est le **nombre de chromatides** qui **change**).
 - La **migration des chromosomes désormais simples jusqu'aux pôles opposés de la cellule, près de chaque centrosome** : c'est l'**ascension polaire** des chromosomes simples. Cela est notamment permis par la **traction des chromosomes simples** sous l'effet de la **dépolymérisation des microtubules kinétochoriens** qui, ainsi, **se raccourcissent**.
 - L'**allongement de la cellule** grâce à l'**élongation des microtubules polaires** qui, au contraire, **se polymérisent** (figure 45).

(d) **Anaphase** : ascension polaire et séparation des chromatides en 2 lots identiques



▲ FIGURE 45. **Anaphase**. D'après PEYCRU *et al.* (2010a).

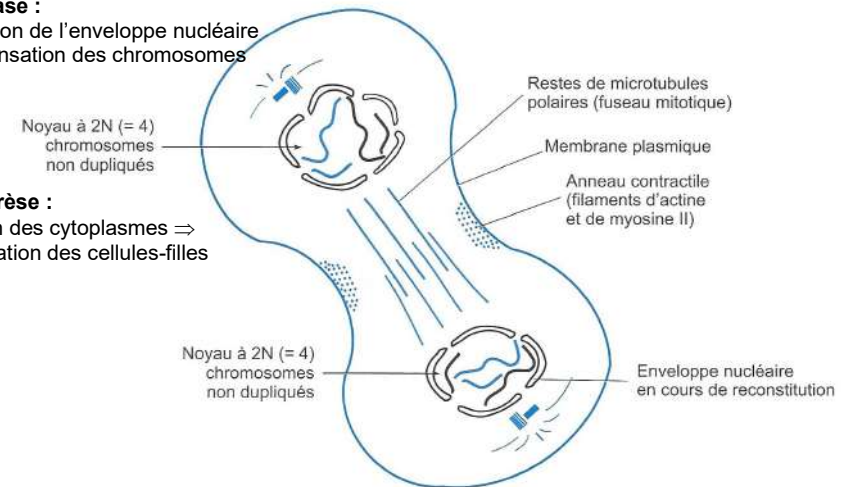
4. La télophase et la cytotélerèse (2n chromosomes simples)

(e) Télophase :

- reformation de l'enveloppe nucléaire
- décondensation des chromosomes (simples)

+ Cytotélerèse :

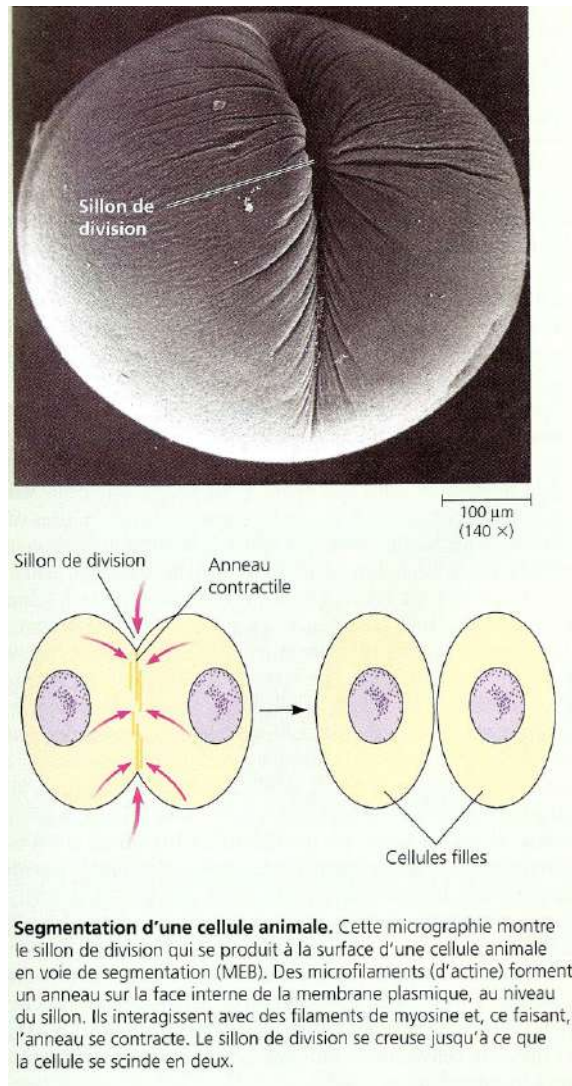
- séparation des cytoplastes ⇒ individualisation des cellules-filles



▲ FIGURE 46. **Télophase et cytotélerèse**. D'après PEYCRU *et al.* (2010a).

- La **télophase** est la **dernière étape de la caryocinèse** : c'est **l'étape où se reforment les enveloppes nucléaires et où les chromosomes simples se décondensent** (figure 46).

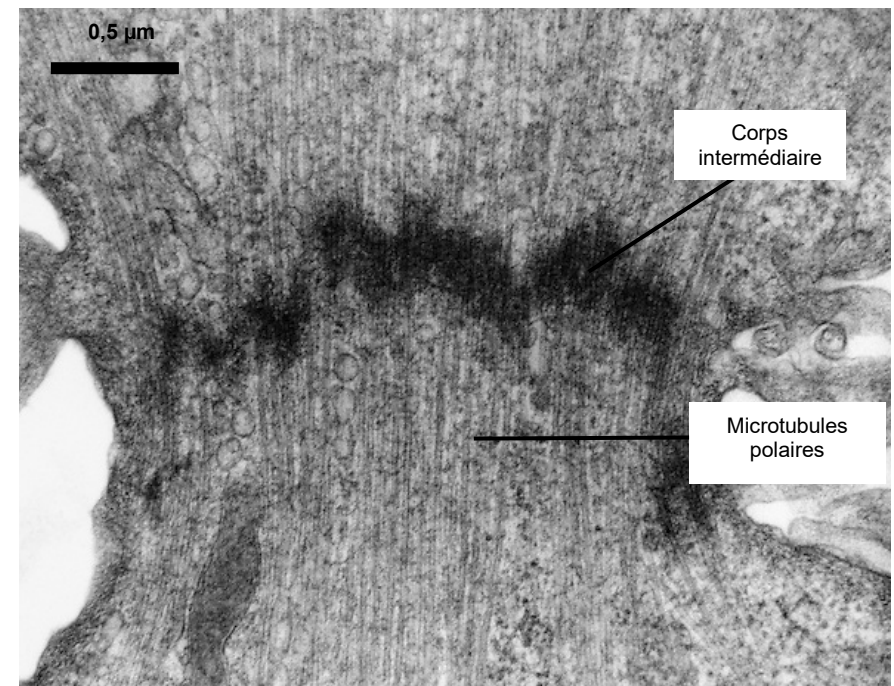
- La **cytotédiérèse** (figures 46-47) se déroule souvent **en même temps** que la **télophase** (elle peut commencer **dès l'anaphase** et se **poursuit souvent un peu après** la fin de la télophase). Dans les cellules animales, elle suppose la **formation d'un sillon de division dû à un anneau contractile – composé de filaments d'actine et de myosine glissant les uns contre les autres – qui assure la constriction progressive des cellules-filles et finalement leur séparation** (figure 28).



▲ **FIGURE 47. Cytodiérèse d'une cellule animale.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).

Pour information

Lorsque l'on observe un sillon de division en coupe au MET (figure 48), on constate la **présence de restes de microtubules polaires ainsi que la présence de matériel dense** qui constitue le **corps intermédiaire** (midbody). On y trouve des **protéines variées** ainsi que des **vésicules golgiennes**.



▲ **FIGURE 48. Corps intermédiaire lors de la cytokinèse de lymphocytes (MET).**
<http://visualsunlimited.photoshelter.com/image/I0000ExThxXCt19Q> (consultation mai 2016)
 Cliché D. PHILLIPS

5. Bilan des étapes de la mitose

- Voir **tableau III**.

▼ **TABLEAU III. La mitose en bref.**
D'après PEYCRU *et al.* (2010a).

Étape de la mitose (durée en min)	chromosomes	cytosquelette
Prophase (20 à 30)	Compaction d'un facteur 10 000. 2chromatides par chromosome.	Séparation des centrosomes. Mise en place du fuseau mitotique grâce au MTOC.
Prométaphase (5)	Chromosomes rendus accessibles aux microtubules. Migration vers l'équateur.	Fixation des chromosomes aux microtubules kinétochoriens.
Métaphase (20 à 40)	Organisation sur le plan équa- torial de la cellule.	Mise sous tension des chromosomes par les microtubules kinétochoriens.
Anaphase (5 à 10)	Clivage des centromères. Séparation des chromatides sœurs. Ascension polaire.	Dépolymérisation des microtubules kinétochoriens. Écartement des pôles.
Télophase et cytokinèse (10 à 30)	2 lots de chromosomes identiques à 1 chromatide. Décondensation	Sillon de division perpendiculaire au fuseau de division dû à la contraction d'un anneau d'actine et de myosine. Phragmoplaste.

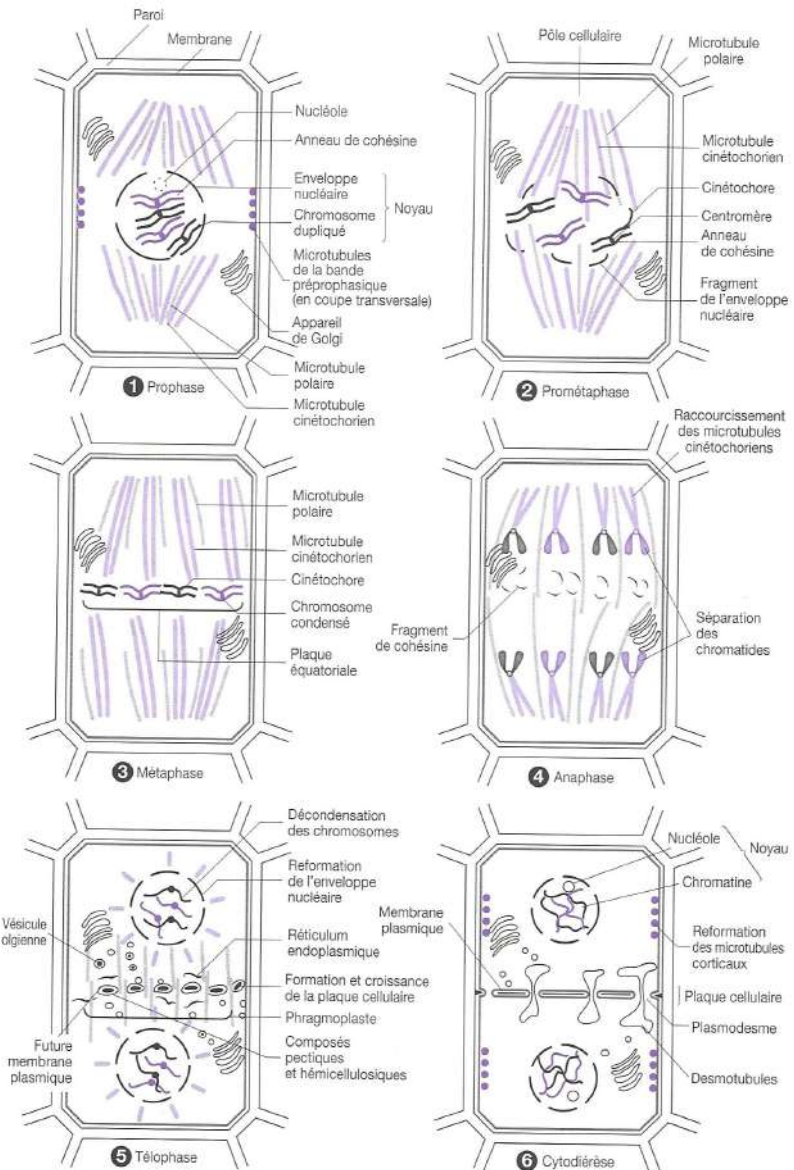
En rouge : caractéristique des cellules animales ; en vert : caractéristique des cellules végétales ; en noir : ce qui est commun aux cellules animales et végétales. MTOC : Centre Organisateur des MicroTubules.

▲ ➤ **Figures 29-30** : le **phragmoplaste** est ici légendé dans son **sens anglo-saxon**, c'est-à-dire qu'il s'agit du **réseau de microtubules tel qu'il est organisé au moment de la convergence des vésicules lors de la formation de la plaque cellulaire**. Ce réseau sert de « rail » à la migration des vésicules.

Au **sens français** (que j'ai retenu page 29), le mot **phragmoplaste** est **simplement synonyme de « plaque cellulaire »**.

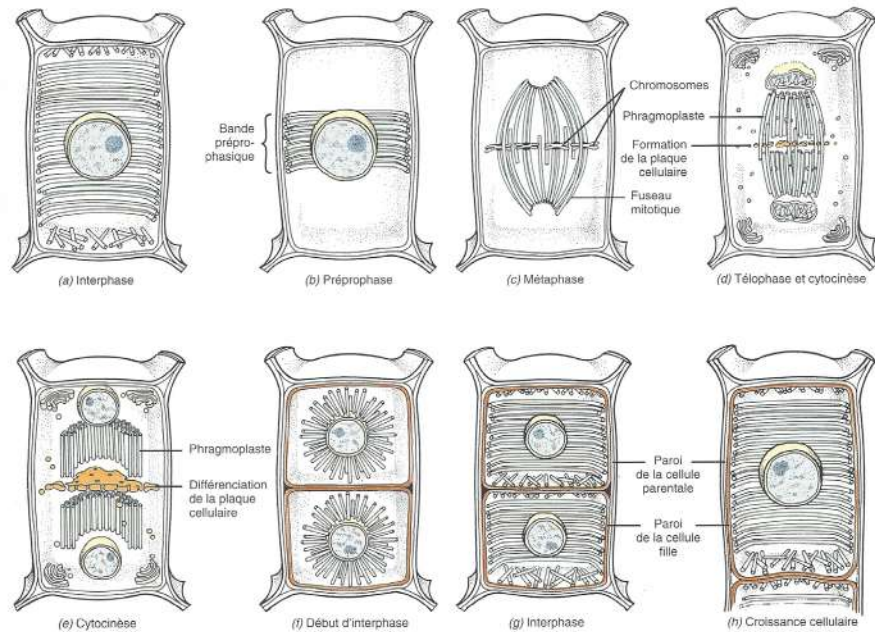
B. Les particularités de la mitose végétale

- Citons ci-après quelques **particularités de la mitose végétale**.



Mitose dans une cellule végétale (2n = 4)

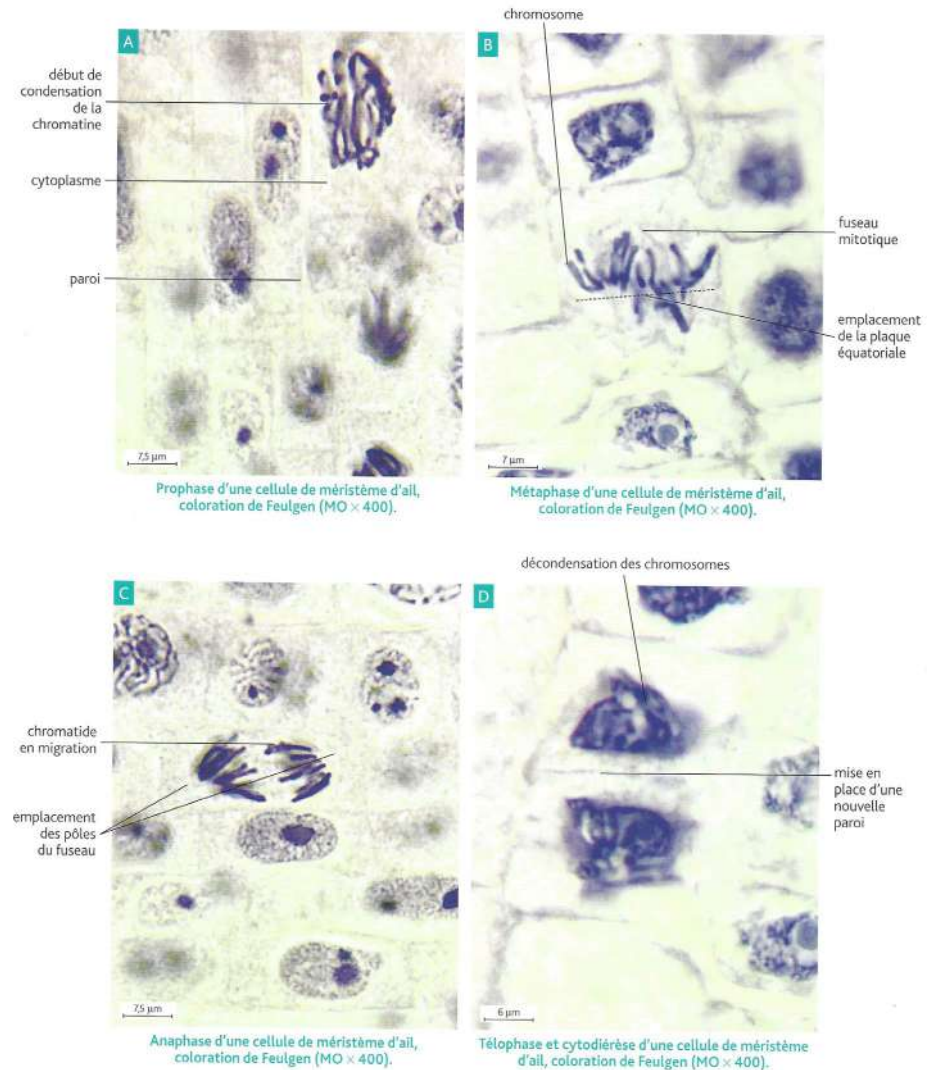
▲ **FIGURE 49. Mitose dans les cellules végétales.** D'après BREUIL (2007).



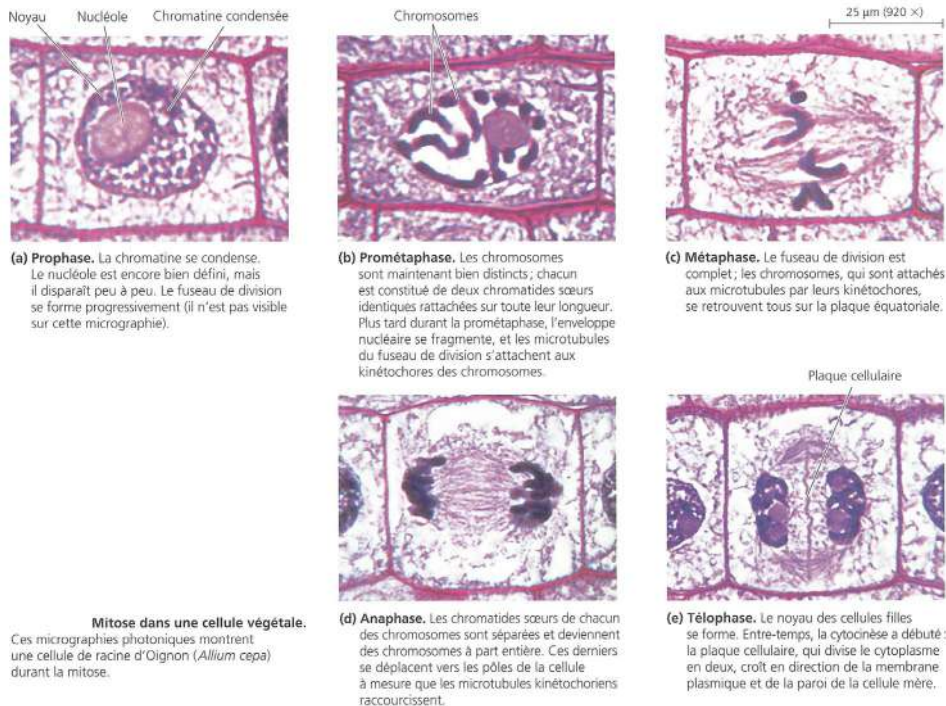
Répartition des microtubules et cycle cellulaire Modifications de la répartition des microtubules au cours du cycle cellulaire et formation de la paroi cellulaire pendant la cytokinèse. (a) Pendant l'interphase, et dans les cellules qui s'agrandissent et se différencient, les microtubules se trouvent juste à l'intérieur de la membrane plasmique. (b) Immédiatement avant la prophase, une bande annulaire de microtubules, la bande préprophasique, entoure le noyau dans un plan qui correspond au plan équatorial du futur fuseau mitotique et les microtubules du fuseau prophasique commencent à s'assembler de part et d'autre du noyau. (c) Pendant la métaphase, les microtubules forment le fuseau mitotique. (d) Pendant la télaphase, les microtubules sont organisés en un phragmoplaste situé entre les deux noyaux fils. La

plaque cellulaire, produite par la fusion de vésicules de Golgi dirigées par les microtubules du phragmoplaste, se forme à l'équateur du phragmoplaste. (e) Tandis que la plaque cellulaire se développe au centre du phragmoplaste, le phragmoplaste et la plaque cellulaire s'accroissent vers l'extérieur jusqu'à atteindre la paroi de la cellule en division. (f) Au début de l'interphase, des microtubules rayonnent dans le cytoplasme à partir de l'enveloppe nucléaire. (g) Chaque cellule fille forme sa propre paroi primaire. (h) La paroi de la cellule mère se déchire, tandis que les cellules filles grandissent (celle du haut est seule représentée ici). En (g) et (h), les microtubules se trouvent à nouveau juste à l'intérieur de la membrane plasmique, où ils interviennent dans l'orientation des nouvelles microfibrilles de cellulose en formation.

▲ FIGURE 50. Évolution de la répartition des microtubules au cours du cycle cellulaire. D'après RAVEN et al. (2007b).



▲ FIGURE 51. Mitose dans les cellules végétales. D'après BOUTIN et al. (2015).



▲ FIGURE 52. Mitose dans les cellules végétales. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

1. L'absence de centrioles dans le COMT

- Rappelons que le **COMT** des **cellules végétales** ne comprend **pas de centrioles**.

2. L'absence d'élongation cellulaire lors de la division

- La présence d'une paroi impose une **absence d'élongation cellulaire** au moment de la division (*l'auxèse interviendra dans un second temps*).

3. Une cytotidérèse reposant sur l'édification d'une plaque cellulaire (phragmoplaste) percée de plasmodesmes

- La **cytokinèse** se fait par **agglomération de vésicules golgiennes dont la fusion produit la lamelle moyenne**: on appelle cette **séparation en cours de formation** la **plaque cellulaire** ou le **phragmoplaste**. La **formation des plasmodesmes** est due à la présence de **finis conduits de REG « emprisonnés » par la lamelle moyenne en formation (desmotubules)** (figure 49).

4. Un déplacement des microtubules lors de la mitose (et plus globalement du cycle cellulaire)

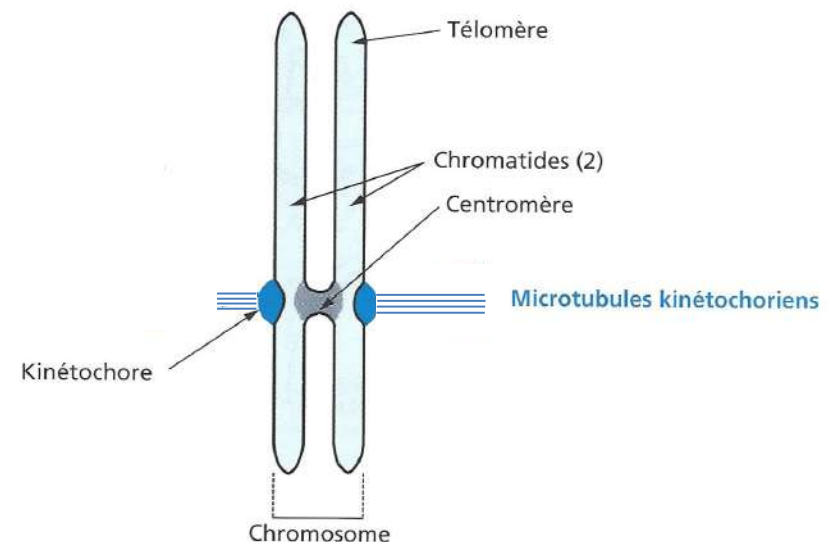
- Les **microtubules** se déplacent au cours du **cycle cellulaire**, notamment lors de la **division cellulaire** (figures 49-50).

C. Les mécanismes importants de la mitose

- Il s'agit ici d'examiner plus précisément **certains aspects mécanistiques de la mitose**.

1. Importance de la condensation de l'ADN

Revoir les **niveaux de condensation de l'ADN** (chapitre 12)



▲ FIGURE 65. Organisation d'un chromosome double condensé.

D'après PEYCRU *et al.* (2010a), légèrement modifié.

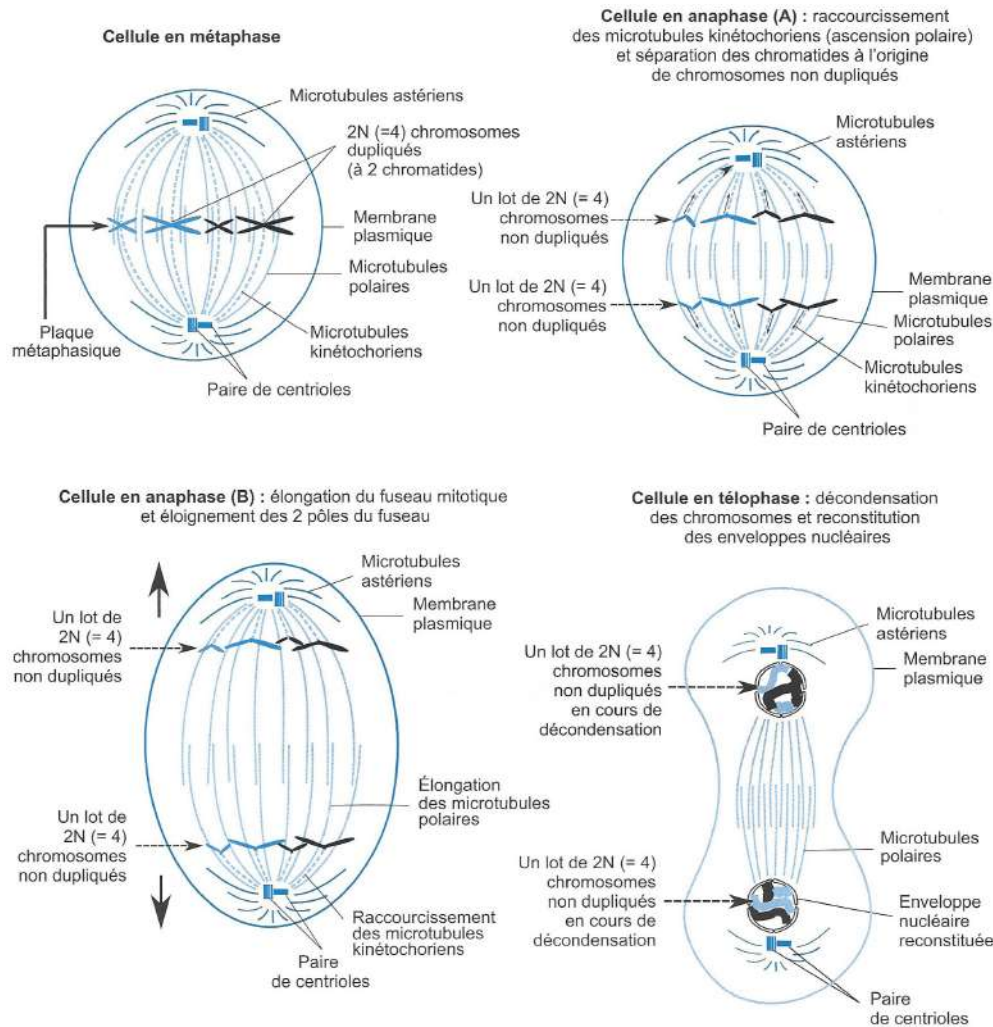
- La **mitose** a pour fonction de **léguer une quantité équivalente de matériel génétique aux deux cellules-filles**; à quelques erreurs près, c'est une **reproduction conforme**. Cela n'est **pas possible** lorsque l'ADN est sous forme de **chromatine**.
- La **condensation des chromosomes** (figure 53) permet l'**individualisation des chromosomes doubles** et leur **bonne répartition entre les deux cellules** en cours de la **séparation** et la **migration des chromatides** lors de l'**anaphase**.

2. Importance du cytosquelette

- Comme nous avons pu le voir lors de la description des étapes de la mitose, le **cytosquelette** est **crucial** dans la **réalisation de la division**.

a. Des microtubules organisés en un fuseau de division (microtubules polaires, astériens et kinétochoriens)

- On appelle **fuseau de division**, **fuseau mitotique** ou encore **fuseau achromatique** l'**ensemble de microtubules qui permettent la réalisation des étapes de la mitose** (figures 54-55). Ce fuseau s'organise autour des **deux centrosomes** qui **migrent à des pôles opposés** lors de la **division**.

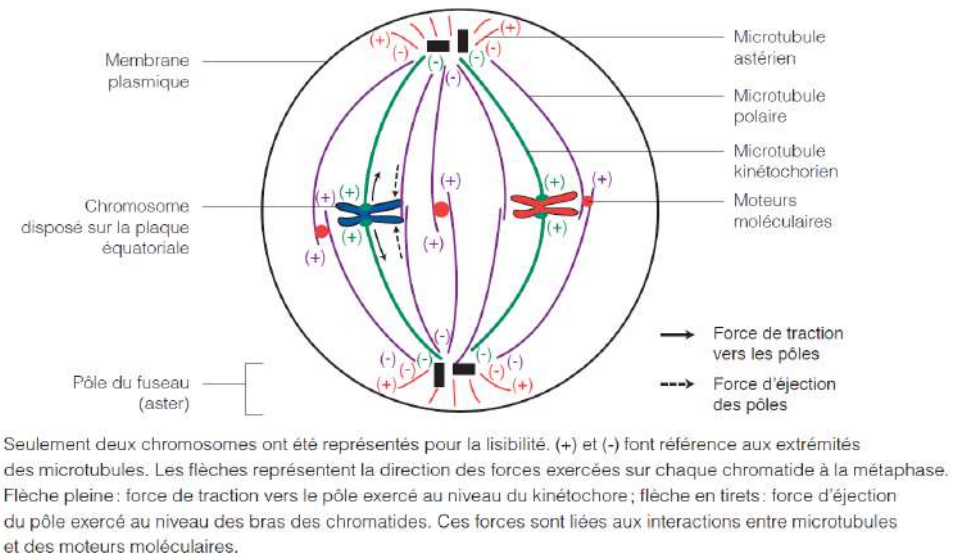


▲ FIGURE 54. Évolution du fuseau achromatique lors des principales étapes de la division mitotique. D'après PEYCRU *et al.* (2010a).

Pour information

On notera sur la figure 54 que certains auteurs distinguent deux parties dans l'anaphase :

- L'**anaphase A** où la cellule garde la même taille ; on y assiste au clivage des centromères et au début de l'ascension polaire des chromosomes séparés.
- L'**anaphase B** où la cellule s'allonge grâce aux microtubules polaires ; on y assiste à la fin de l'ascension polaire.



Seulement deux chromosomes ont été représentés pour la lisibilité. (+) et (-) font référence aux extrémités des microtubules. Les flèches représentent la direction des forces exercées sur chaque chromatide à la métaphase. Flèche pleine : force de traction vers le pôle exercé au niveau du kinétochore ; flèche en tirets : force d'éjection du pôle exercé au niveau des bras des chromatides. Ces forces sont liées aux interactions entre microtubules et des moteurs moléculaires.

▲ FIGURE 56. Organisation et fonctionnement du fuseau mitotique.

D'après SEGARRA *et al.* (2014).

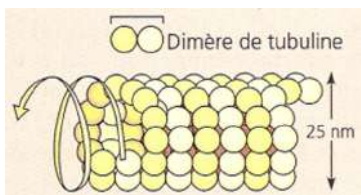
- On peut distinguer **trois types de microtubules** (figure 56) ainsi impliqués :
 - Les **microtubules astériens** (de forme « étoilée ») : ce sont des **microtubules dont la polymérisation les entraîne vers la membrane plasmique** ; leur fonction reste débattue.
 - Les **microtubules kinétochoriens** : ce sont des **microtubules se fixant sur les kinétochores en prométaphase**.

Les **kinétochores** sont des **complexes protéiques situés au niveau du centromère des chromosomes condensés, toujours au nombre de deux, sur chacun desquels peuvent se fixer 20 à 40 microtubules**. Cela explique que ces structures soient **résistantes** et permettent l'**alignement des chromosomes doubles** lors de la **métaphase** ou encore la **traction des chromatides** lors de leur **séparation en anaphase**.

- Les **microtubules polaires** : ce sont des **microtubules qui se rejoignent au centre de la cellule où ils interagissent avec des microtubules équivalents issus du centrosome opposé**. Les microtubules interagissent au moyen de **kinésine** (un **moteur moléculaire**), ce qui permet l'**allongement de la cellule**.

b. Importance de la polymérisation-dépolymérisation des microtubules dans leur allongement ou leur raccourcissement

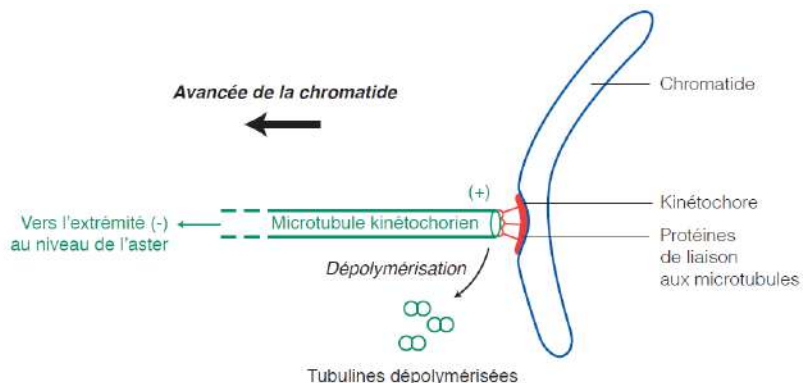
- Rappelons que les **microtubules** sont des **dimères de tubuline** – une **tubuline α** et une **tubuline β** – **répétés longitudinalement (ce qui forme un protofilament) et associés en treize rangées**. C'est un filament épais (diamètre 25 nm) et résistant à la compression (figure 57).



▲ FIGURE 57. Rappel de l'organisation d'un microtubule. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

- Les **microtubules** présentent une **extrémité (+)** et une **extrémité (-)**.
- L'**extrémité (-)** est **ancrée au niveau du centrosome (encadré B)** alors que l'**extrémité (+)** est le lieu de **polymérisation** ou **dépolymérisation** de la tubuline (revoir la figure 56). Dans le cas des **microtubules kinétochoriens**, l'extrémité (+) est **ancrée au niveau du kinétochore**.
- Ce sont les **phénomènes de polymérisation et dépolymérisation** qui assurent l'**allongement** ou le **raccourcissement** des microtubules du fuseau.

On peut par exemple illustrer l'importance de la dépolymérisation des microtubules avec l'**ascension polaire** (figure 58) : l'extrémité (+) se dépolymérise, or les **protéines du kinétochore** ont **plus d'affinité pour la tubuline polymérisée** que pour la **tubuline dépolymérisée**, ce qui implique que la **chromatide** « suit » le microtubule en cours de dépolymérisation.



Le modèle présenté sur la figure est une représentation simplifiée du mécanisme de traction de la chromatide par dépolymérisation des microtubules kinétochoriens.

▲ FIGURE 58. Mécanisme de l'ascension polaire des chromatides. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

Encadré B Rappel : l'organisation du centrosome

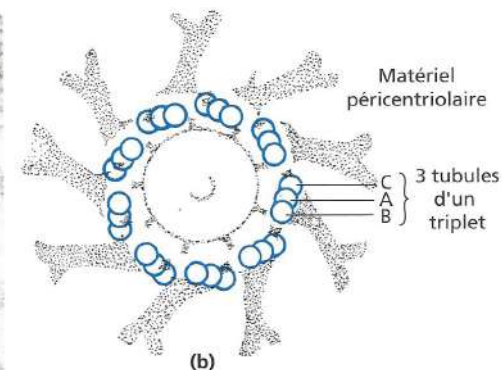
Pour approfondir – on ne met pas ça dans une copie...

On trouve dans les cellules un **centre organisateur des microtubules (COMT)** au niveau duquel **s'ancrent les microtubules, composé de protéines variées**. Dans les cellules animales, le COMT est un **centrosome** (figure a) (attention, certains auteurs utilisent aussi le mot « centrosome » pour le COMT des cellules végétales) composé de deux **centrioles, courts ensembles de 9 triplets de microtubules**, et de **matériel dense** souvent nommé **matériel péricentriolaire** (figure a).

L'organisation du COMT est plus diffuse et moins connue pour les **cellules végétales** mais certaines **protéines** ont été **identifiées**.



(a)



(b)

Le centrosome.
(a) centriole en coupe transversale (cellule nerveuse, x160 000. (Cliché J. Taxi), (b) schéma interprétatif du (a), (c) schéma de centrioles : on remarque que les triplets de microtubules ne sont pas parallèles à l'axe du cylindre ce qui lui donne un aspect gaucho, des ponts tangentiels entre les triplets donnent à l'édifice sa structure rigide.

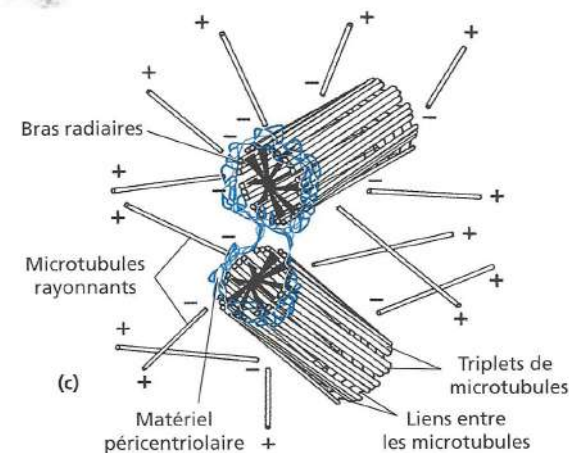
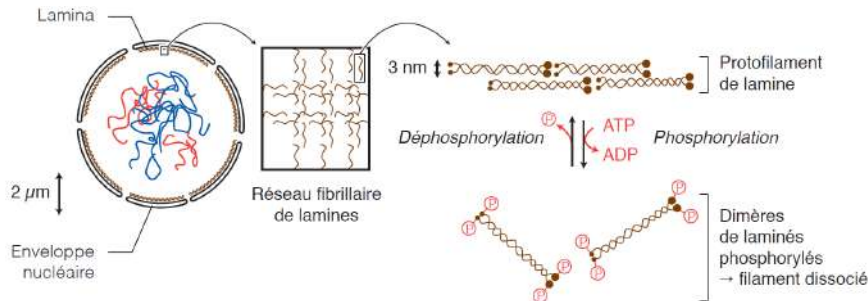


FIGURE a. Organisation d'un centrosome. D'après PEYCRU *et al.* (2010a).

c. Rôle des lamines dans la vésicularisation et la reformation de l'enveloppe nucléaire



Les polypeptides de lamines forment des dimères qui constituent les unités d'association des filaments de lamines (association en « tête à queue »). La phosphorylation des lamines sur leurs extrémités N et C terminales provoque la dissociation des dimères.

▲ FIGURE 59. Rôle des lamines sur l'état de l'enveloppe nucléaire.
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

- Lors de la **division cellulaire**, le noyau semble « disparaître » : en réalité, les **lamines nucléaires** permettent la **vésicularisation de l'enveloppe nucléaire** en **prophase**.
- Ces vésicules **refusionnent et se réorganisent en noyau** lors de la **télophase**.
- (!) Les **lamines** sont des **protéines fibrillaires (de type filaments intermédiaires) phosphorylables** (figure 59) ; leur **phosphorylation** entraîne leur **déstructuration** et donc la **vésicularisation de l'enveloppe nucléaire**. Inversement, la **déphosphorylation des lamines** permet la **reformation de l'enveloppe**.

d. Rôle des interactions actine-myosine dans la cytotéière des cellules animales

- Lors de la cytotéière, on observe la formation d'un **sillon de division** qui permet l'**individualisation des cellules-filles** par **constriction du cytoplasme** jusqu'à sa scission complète en deux cellules. Cette constriction est permise par le glissement de fibres de **myosine** sur des **microfilaments d'actine**.

D. Aspects génétiques de la mitose : discussion de sa conformité

1. La mitose, un processus fondamentalement conforme

- La **mitose** est un processus fondamentalement **conforme** qui permet la **production de deux cellules-filles génétiquement identiques entre elles et génétiquement identique à la cellule-mère**.
- Cela est permis par deux grands processus :
 - La **réplication** qui intervient **en amont** (lors de la phase S de l'interphase) et permet une **duplication conforme de l'information génétique** – à quelques erreurs près.
 - Les **mécanismes de la mitose**, et particulièrement de l'**anaphase**, où les **chromosomes doubles condensés** sont **séparés en chromosomes simples identiques**. *In fine*, ce sont **deux lots génétiques identiques** (à quelques erreurs près) qui sont légués aux **cellules-filles**.

2. Des limites à la conformité

a. La possibilité de mutations non réparées transmises aux cellules-filles

- Lors du **stockage de la molécule d'ADN** en **interphase**, comme lors de sa **réplication** en **phase S**, des **mutations ponctuelles** peuvent apparaître.
- Souvent **corrigées**, certaines **ne le sont pas** et sont alors transmises par mitoses aux **lignées cellulaires** dérivant de la **cellule mutée**.

b. Une inégalité de répartition du matériel cytoplasmique (y compris génétique) lors de la cytotéière

- Lors de la **cytotéière**, le **matériel cytoplasmique** est **inégalement réparti** : par exemple, il peut y avoir plus de mitochondries dans une cellule-fille que dans l'autre.
- Lors du **développement**, l'inégale répartition des **déterminants cytoplasmiques** est cruciale dans la **détermination du devenir des cellules**.
- Si l'on se penche sur les **organites semi-autonomes**, notons qu'une **cellule-fille** peut présenter **plus de matériel génétique que l'autre** si elle comporte **davantage d'organites semi-autonomes** puisqu'on rappelle que ces organites présentent leur propre ADN. Des **mécanismes de compensation ultérieure** (pas toujours pas forcément compris) semblent toutefois permettre un **rééquilibrage**.

c. L'existence (très rare) de recombinaisons mitotiques : les **crossing-over** mitotiques [pour information]

- On connaît l'existence de **recombinaisons mitotiques** par **crossing-over** où **deux chromosomes homologues échangent des portions de chromatides entre eux**. Comme il n'y a **pas d'appariement des chromosomes homologues** lors de la **prophase de mitose**, ces phénomènes semblent très **rare**s et **accidentels**, contrairement à ce qui se passe lors de la **méiose**.

E. Aspects ontogénétiques et reproductifs de la mitose

1. La base du développement pluricellulaire et de la reproduction asexuée

- Les **mitoses** permettent fondamentalement la **multiplication des cellules** ; cette multiplication étant **majeure** lors du **développement des organismes pluricellulaires**, la mitose est donc à la base de ce développement.
- Comme la **reproduction végétative** fait appel à des **organes végétatifs** dont les **cellules** vont – souvent avec intervention de processus de **dédifférenciation** et **différenciation** – se multiplier, les **divisions mitotiques** sont donc aussi à la **base** de la **reproduction asexuée**.

2. Une intervention dans le cadre de la reproduction sexuée

a. La multiplication des cellules germinales (Métazoaires) ou des cellules-mères de spores (Embryophytes)

- Lors de la **reproduction sexuée**, les **cellules impliquées** peuvent subir une **multiplication par mitoses**.

α. Cas de la multiplication des cellules germinales (ex. des Mammifères) [avec rappels sur la gamétogenèse]

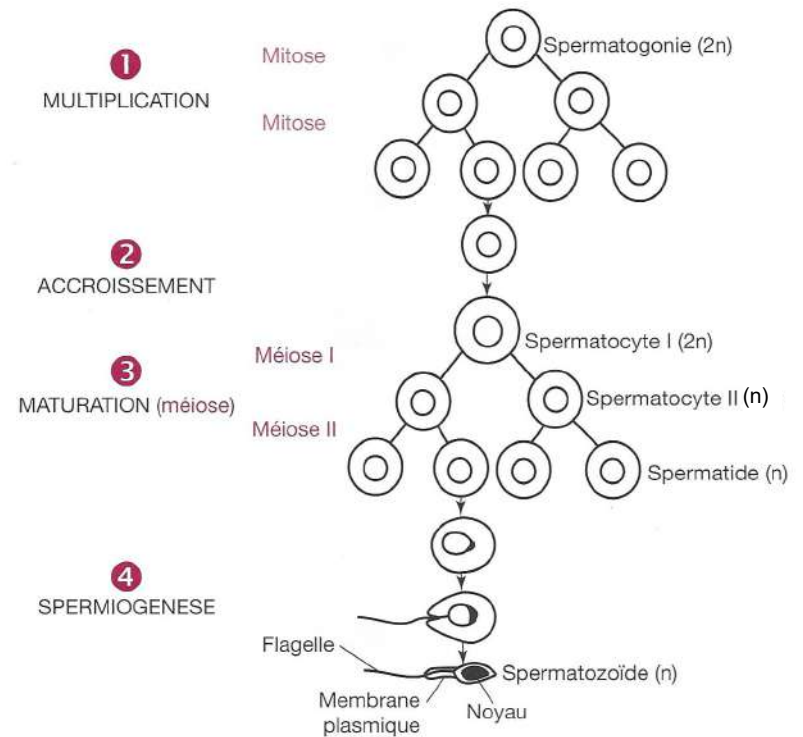
Voir BCPST2

La **gamétogenèse** désigne l'ensemble des processus qui permettent, à partir des cellules germinales, de produire des gamètes.
On parle de **spermatogenèse** dans le cas de la production de gamètes mâles et d'**ovogenèse** dans le cas de la production de gamètes femelles.

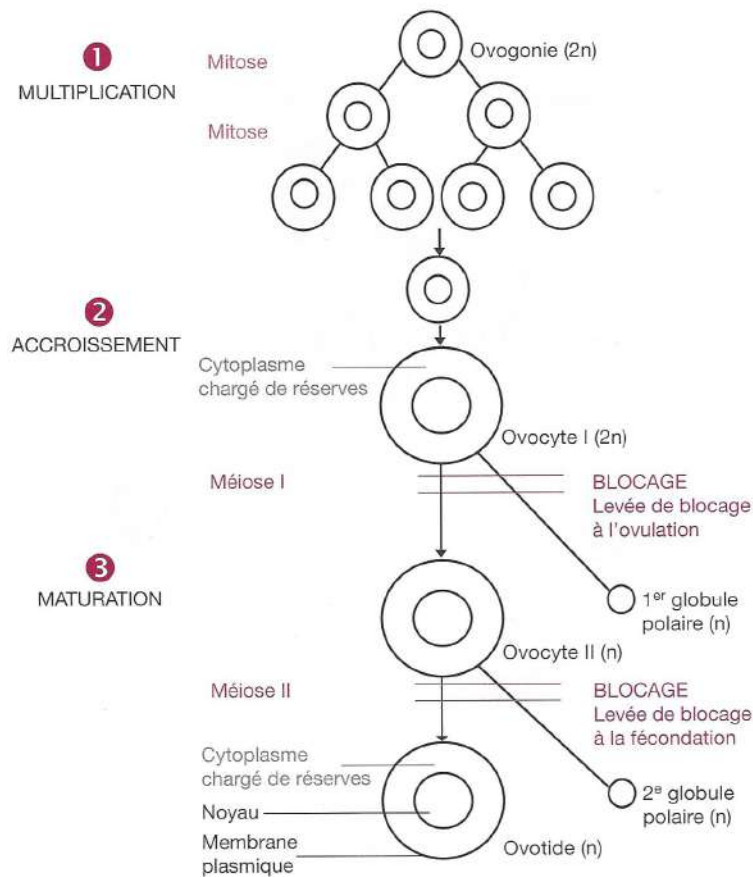
- Qu'il s'agisse des **gamètes mâles** ou des **gamètes femelles**, la **gamétogenèse** comprend **trois ou quatre étapes principales** au cours desquelles se déroulent les **deux types de divisions cellulaires** (figure 60-61) :
 - 1/ Une phase de **multiplication des cellules germinales (spermatogonies ou ovogonies) par mitoses**. Des différences sont à noter entre mâles et femelles :
 - Cette multiplication mitotique intervient **de la puberté jusqu'à la mort chez les Mammifères mâles, de manière continue**.
 - Cette multiplication mitotique intervient **lors du développement embryonnaire chez les femelles puis la méiose est amorcée dans le fœtus** : une **jeune femelle** naît ainsi, **non pas** avec des ovogonies, mais avec un stock d'**ovocytes I**.
 - 2/ Une phase d'**accroissement des cellules germinales** précédant la méiose.
 - Cette étape (qui a lieu en **interphase pré-méiotique**) est **peu importante** dans la **spermatogenèse**.
 - Cette étape est **plus importante** dans l'**ovogenèse** ; on assiste au **grossissement** de l'**ovogonie** qui accumule des **réserves** (surtout protéines et ARN – **il y a peu de réserves vitellines chez les Mammifères** dont l'ovocyte est qualifié d'**alécithe**).
 - 3/ La **maturation** au cours de laquelle se déroule la **méiose** qui **permet de produire des cellules diploïdes à partir des cellules germinales**. Dans le cas de l'**ovocyte**, on assiste à son **grandissement** et l'**accumulation importante de réserves**.
 - Chez les mâles, la méiose donne quatre cellules-filles haploïdes** qu'on appelle **spermatozoïdes**.
 - Chez les femelles, la méiose produit seulement un gamète femelle** qu'on appelle **ovocyte II**. À chaque division de méiose, un **globule polaire** est émis : il s'agit d'une **petite cellule éjectée lors d'une division de méiose femelle qui dégénère ensuite** (figure 61).

Certains auteurs affirment toutefois que **le premier globule polaire peut subir une division mitotique** et que les cellules issues de cette mitose dégénèrent ensuite.

- Une **cellule germinale qui s'engage dans la première division de méiose** s'appelle un « **cyte I** », plus précisément un **spermatocyte I (= spermatocyte primaire = spermatocyte de 1^{er} ordre)** si l'on est chez un **mâle** et s'appelle un **ovocyte I (= ovocyte primaire = ovocyte de 1^{er} ordre)** si l'on est chez une **femelle**.
- Une **cellule animale issue d'une première division de méiose et qui s'engage ensuite dans la deuxième division de méiose** s'appelle un « **cyte II** », plus précisément un **spermatocyte II (= spermatocyte secondaire = spermatocyte de 2^e ordre)** si l'on est chez un **mâle** et s'appelle un **ovocyte II (= ovocyte secondaire = ovocyte de 1^{er} ordre)** si l'on est chez une **femelle**.
- 4/ Dans le cas des **gamètes mâles** : une **différenciation des spermatozoïdes (cellules rondes) en spermatozoïdes fonctionnels** qu'on appelle **spermiogenèse** (figure 60).



▲ FIGURE 60. Les grandes étapes de la spermatogenèse.
D'après DENCEUD *et al.* (2011).



▲ FIGURE 61. Les grandes étapes de l'ovogenèse.
D'après DENCÈUD *et al.* (2011).

À retenir de ces rappels : **multiplication des cellules germinales par mitose en amont de la méiose !**

β. Cas de la multiplication des cellules mères de spores mâles (ex. des Angiospermes)

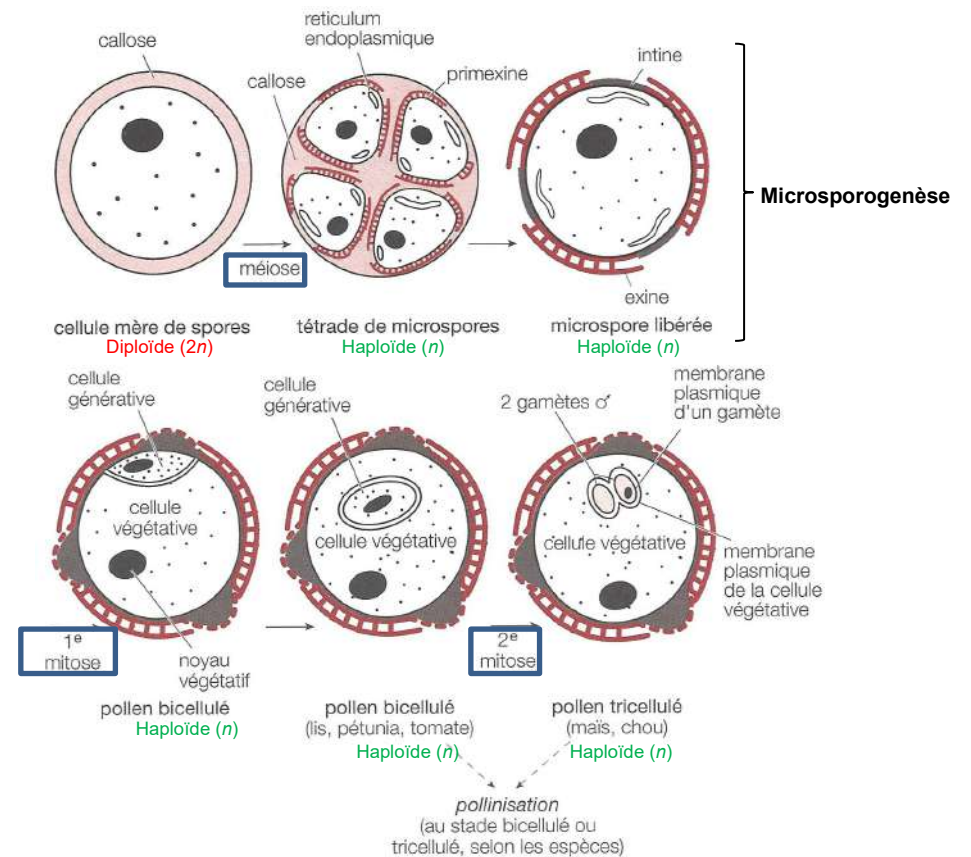
Voir BCPST2

- Au centre des **jeunes anthères**, on trouve du **tissu sporogène**, c'est-à-dire des **cellules à l'origine des cellules mères des spores (cellules sporogènes)** qui **subissent des mitoses et deviennent ainsi des cellules-mères de spores.**

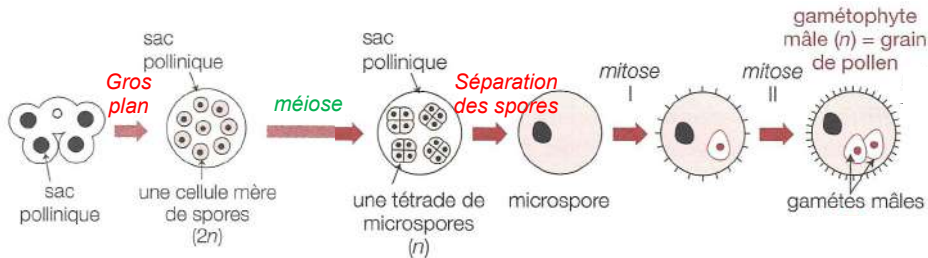
b. La production d'un gamétophyte chez les Embryophytes

Voir BCPST2

- Les **spores** subissent des **mitoses** à l'origine du **gamétophyte** :
 - Deux mitoses dans le cas de la **microspore** donnant le **gamétophyte mâle (grain de pollen)** (figure 62-63) ;
 - Trois mitoses dans le cas de la **mégaspore** donnant le **gamétophyte femelle (sac embryonnaire).**



▲ FIGURE 62. Étapes de la formation d'un grain de pollen.
D'après KLEIMAN (2001).



▲ FIGURE 63. Étapes de la formation d'un grain de pollen : une vision simplifiée.
D'après KLEIMAN (2001).

La formation du grain de pollen (gamétophyte mâle) chez les Angiospermes [rappels]

La formation d'un grain de pollen passe par les étapes suivantes (figures 62-63) :

- La **microsporogénèse** : une **cellule-mère de spore** (diploïde) subit la **méiose**, ce qui produit quatre cellules haploïdes qu'on nomme **microspores**. Ces cellules sont contenues par quatre dans une **expansion pariétale** faite en **callose** : cette structure constitue une **tétrade de microspores**. Assez rapidement, chaque microspore est individualisée.
- Chaque microspore subit une **mitose** à l'état haploïde qui aboutit à une **cellule principale** comprenant un **premier noyau** dite **cellule végétative**, et une **petite cellule** contenue dans l'autre (chacune ayant sa **membrane**) qu'on nomme **cellule générative** ou **cellule spermatogène**.

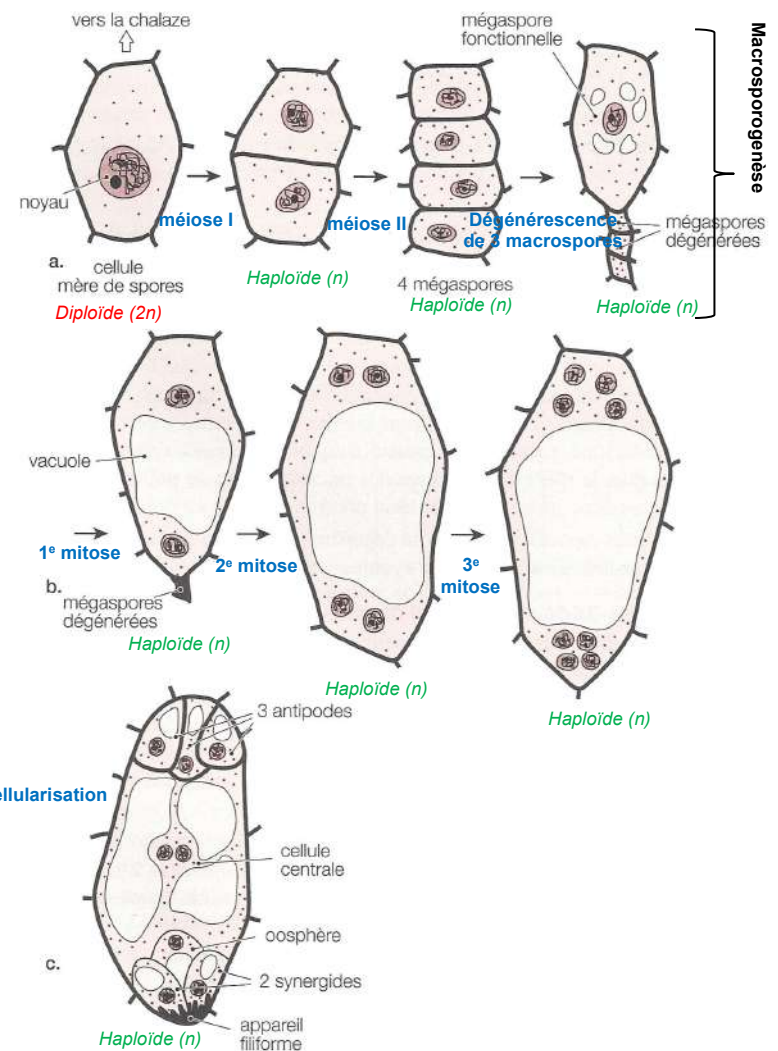
Il y a alors deux cas de figures (figure 62) :

- Soit la **structure obtenue EST le grain de pollen** (c'est un **pollen bicellulé**). Dans ce cas, la **seconde division de mitose** (toujours à l'état haploïde) qui affecte le **noyau végétatif** et produit les deux **noyaux spermatisques** (= **gamètes mâles**) n'intervient que **lorsque le tube pollinique commence à germer, donc après pollinisation**. C'est le cas le plus fréquent.
- Soit la **structure obtenue subit immédiatement une seconde division de mitose** (toujours à l'état haploïde) qui affecte le **noyau génératif** et produit les deux **noyaux spermatisques** (= **gamètes mâles**), donc ici **avant pollinisation**. C'est alors ce **pollen tricellulé** qui subira la pollinisation.

La formation du sac embryonnaire (gamétophyte femelle) chez les Angiospermes [rappels]

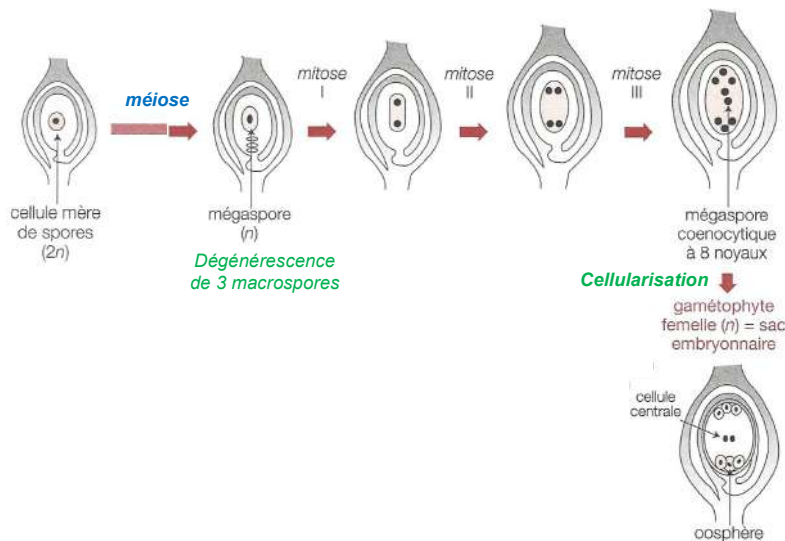
- Chaque **ovule** ne peut contenir qu'un seul **sac embryonnaire**.
- Au sein du nucelle**, une cellule se spécifie et devient une **cellule-mère de spore**.
- Cette **cellule-mère** subit la **macrosporogénèse** (= **mégasporogénèse**) : elle subit la **méiose** qui donne quatre **mégaspores** (= **macrospores**) dont **trois dégénèrent** rapidement (figures 64-65).
- La **macrospore** restante dite **fonctionnelle** subit alors, à l'état haploïde, **trois mitoses successives** qui affectent tous les **noyaux** : on obtient ainsi une **cellule unique cœnocytique** avec **huit noyaux** (figures 64-65).
- Enfin, la **structure se cellularise** par la formation de **membranes** et de **finies parois** qui aboutissent à l'**individualisation de 6 cellules** (deux **noyaux** restent toutefois ensemble dans la **cellule centrale**) : le **sac embryonnaire** est formé (figures 64-65). On notera qu'il se met également en place au **pôle micropylaire** un **appareil filiforme**, une **zone où la paroi présente des épaississements digités** ; son rôle n'est pas très clair (il guiderait le tube pollinique lors de la fécondation).

En réalité, le **sac embryonnaire** peut présenter un **nombre de noyaux variable** et être **plus ou moins cellularisé** selon les espèces. Nous faisons ici référence au cas des **Euangspermes**.



La formation du sac embryonnaire de type *Polygonum* (renouée).— a. Méga sporogénèse. b. Mégagaméto génèse. c. Sac embryonnaire. Le micropyle est situé vers le bas. (Modifié d'après Esau, *Anatomy of Seeds Plants*, John Wiley and sons, 1977.)

▲ FIGURE 64. Formation d'un sac embryonnaire (type *Polygonum*).
D'après KLEIMAN (2001).



▲ FIGURE 65. Étapes de la formation d'un sac embryonnaire : une vision simplifiée.
D'après KLEIMAN (2001).

Bilan (adapté du programme)

- ✓ La **mitose** répartit de façon équitable le matériel génétique nucléaire entre les deux cellules filles.
- ✓ Les **chromosomes** répliqués, à 2 chromatides, se condensent progressivement au cours des **prophases** de mitose et de méiose I.
- ✓ Le **processus mitotique** assure une **égale répartition** des **chromosomes** entre les deux cellules-filles grâce à l'intervention de **protéines** (notamment du **cytosquelette**).
- ✓ La **cytocinèse** permet la **séparation** des deux cellules-filles.

IV. La méiose, une division cellulaire qui conduit à l'haploïdie et assure un brassage génétique des génomes parentaux originels

- Rappelons que la **méiose** est une **division cellulaire qui génère, à partir d'une cellule-mère diploïde, des cellules-filles haploïdes**. Il y a donc **réduction chromosomique** : les chromosomes initialement par paires se trouvent *in fine* représentés chacun en un seul exemplaire.

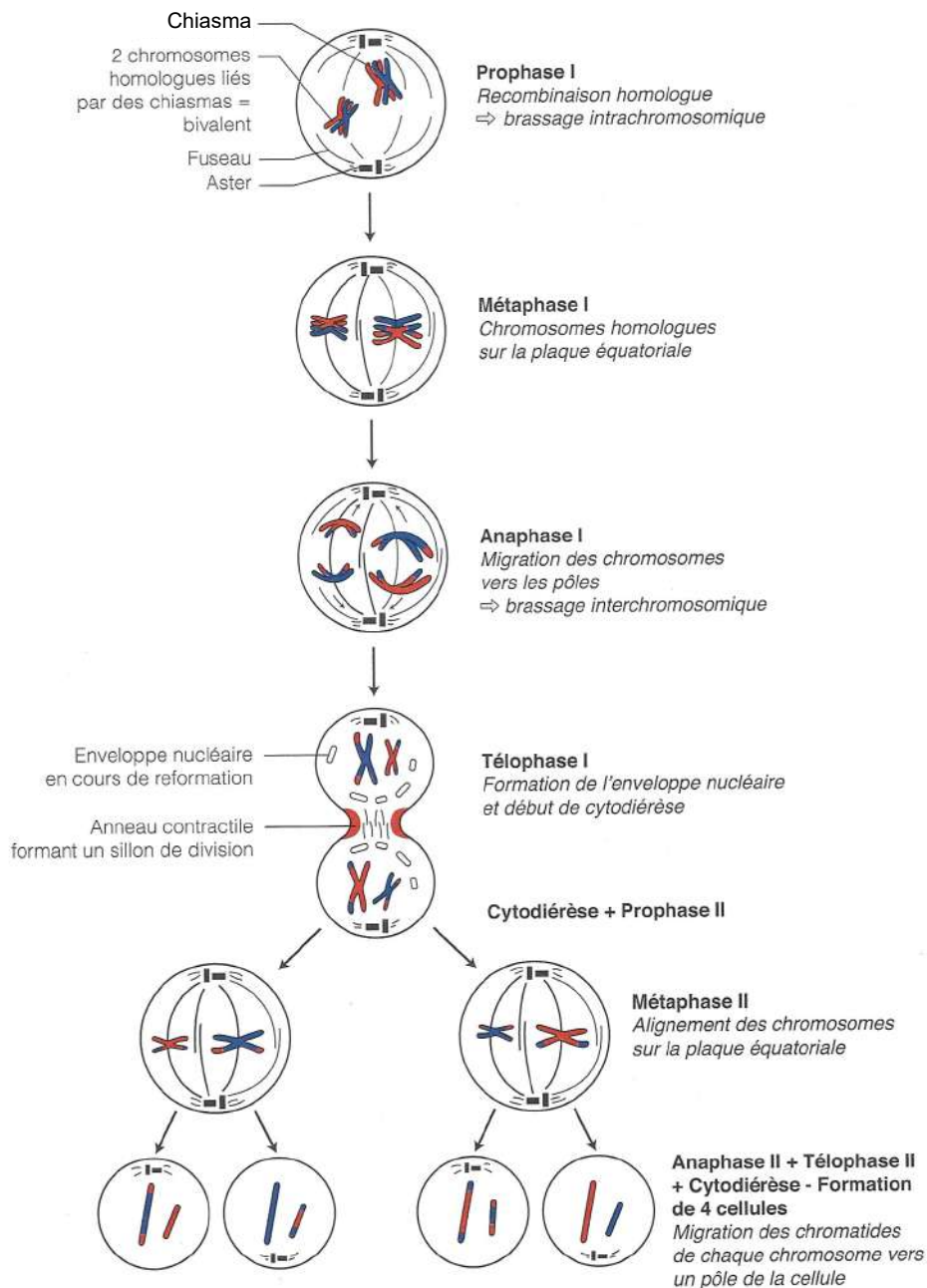
Capacité exigible

- ✓ **Relier** les principaux événements cytogénétiques de la méiose avec leurs conséquences sur le brassage allélique.
- ✓ **Expliquer** comment le processus méiotique permet d'aboutir à 4 cellules-filles haploïdes à partir d'une cellule-mère diploïde.
- ✓ **Représenter** schématiquement les caractéristiques cytologiques et chromosomiques de la méiose.

A. Un processus comprenant deux divisions successives sans réplication intermédiaire

1. La division réductionnelle (méiose I) : une étape assurant la réduction chromosomique et générant deux cellules-filles haploïdes

- Cette phase comprend classiquement **quatre étapes** (figure 66) :
 - Une **prophase I** particulièrement **longue** (encadré C) pendant laquelle on retrouve les **mêmes processus** que la **prophase** au sens large de la mitose (on n'emploie pas le terme « prométaphase » dans le cas de la méiose) mais aussi des **processus** très particuliers.
 - Comme dans la mitose :
 - **Condensation** des **chromosomes** doubles,
 - **Vésicularisation** de l'**enveloppe nucléaire**,
 - Mise en place du **fuseau méiotique** avec fixation des **microtubules kinétochoriens** sur les **chromosomes** doubles.
 - Particularités de la méiose (voir encadré C) :
 - **Regroupement des chromosomes homologues par paires** = **appariement** des chromosomes homologues.
 - Les **chromosomes appariés** sont **attachés entre eux par leurs chromatides** au niveau de zones nommées **chiasm** (ou *chiasmata*, si l'on utilise le pluriel grec).
 - **Deux chromosomes ainsi appariés** forment ce qu'on appelle une **tétrade** ou encore un **bivalent**.
 - Lors de cet appariement, **au niveau des chiasm**, **des portions de chromatides peuvent être échangées entre chromosomes homologues appariés** : c'est le phénomène de **crossing-over** (ou **enjambement**). Comme **le phénomène est le plus souvent équilibré** (des **fragments de même taille sont échangés**), on peut le qualifier de **recombinaison homologue**. Ces échanges génétiques constituent le **brassage intrachromosomique**.
 - Une **métaphase I** où **s'alignent sur un plan équatorial les bivalents**, c'est-à-dire **les chromosomes homologues toujours appariés**.



▲ FIGURE 66. Étapes de la méiose. D'après SEGARRA et al. (2014).

Encadré C Les stades de la prophase I de méiose

D'après mon cours de Capes – *limite programme*

◆ Dans le détail, la **prophase 1** se compose de **plusieurs phases** qui expliquent l'**appariement des chromosomes homologues** et l'existence de **chiasmas** à l'origine des **crossing-over** :

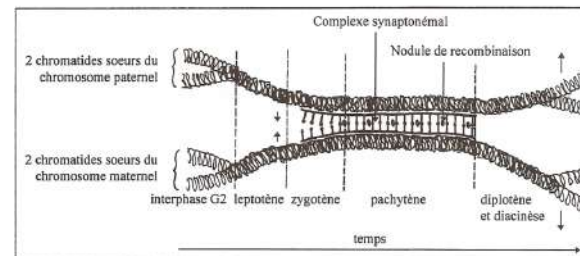
a) stade leptotène : apparition de **chromosomes condensés** dont les **télomères** s'attachent à l'intérieur de la membrane interne du noyau.

b) stade zygotène : rapprochement des chromosomes homologues selon un processus appelé **synapsis (= appariement)**, lié à l'assemblage d'un ensemble protéique nommé **complexe synaptonémal**.

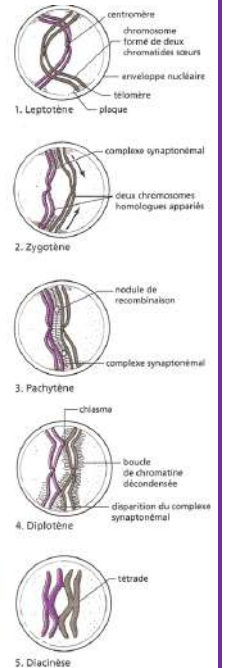
c) stade pachytène : la **synapsis** est terminée, les homologues sont reliés entre eux par l'intermédiaire du **complexe synaptonémal**. Des complexes protéiques, les **nodules de recombinaisons**, forment des **chiasmas** entre les chromosomes appariés (**crossing-over**).

d) stade diplotène : désintégration du complexe synaptonémal associée à une légère décondensation.

e) diacinèse : décrochage de l'enveloppe nucléaire, recondensation.



Rôle du complexe synaptonémal lors de la prophase I
D'après POULIZAC (1999)



Prophase I de méiose
D'après SALGUEIRO & REYSS (2002)

J'ignore s'il est **indispensable de connaître par cœur les étapes de la prophase I de méiose** (quoiqu'il en soit question au programme de TP – donc prudence !!!) mais, si vous voulez les retenir, on peut proposer deux **moyens mnémotechniques** :

° Le sigle **LZPDD**

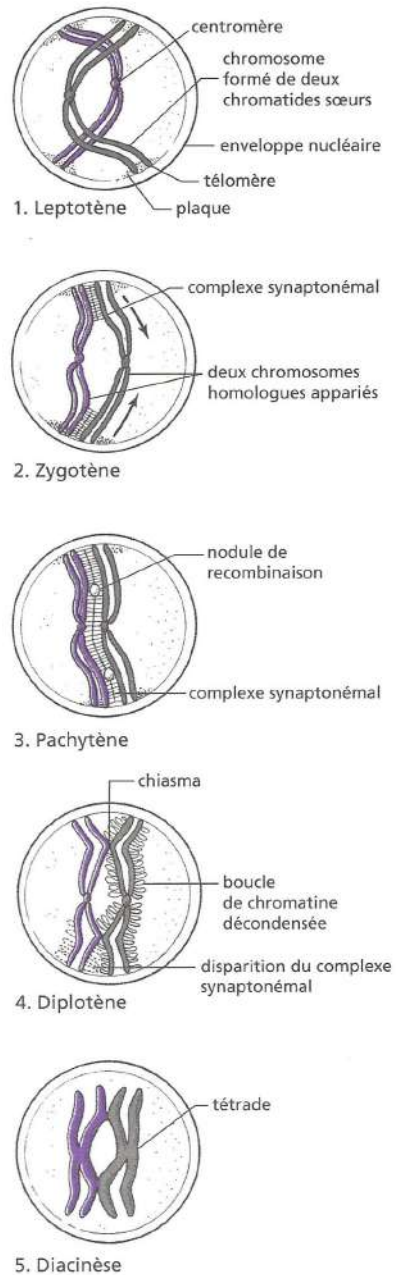
° La phrase « *Le Zizi du Pachyderme a des Dimensions Diaboliques* » (à éviter dans les copies toutefois...)

⇒ **Un processus permis par le complexe synaptonémal et le nodule de recombinaison**

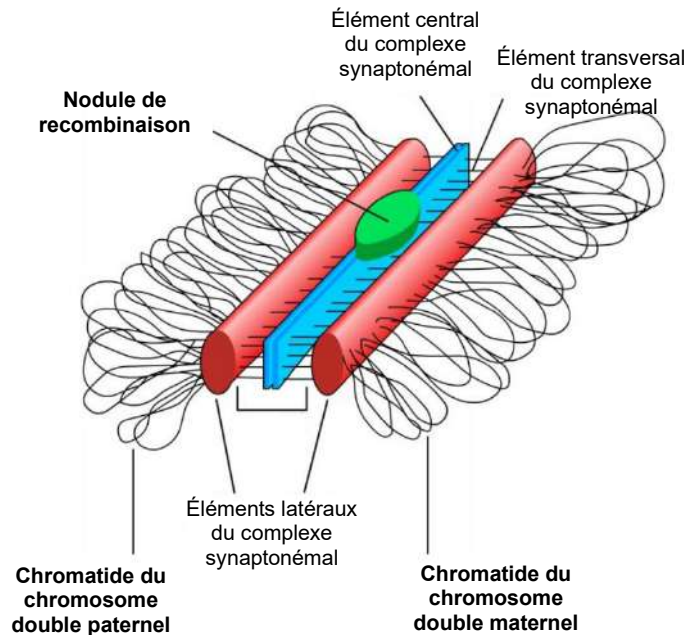
Lors de la **prophase I**, un **complexe protéique complexe** permet le **rapprochement et l'appariement strict des chromosomes d'une même paire, formant comme une glissière fermée associant étroitement les deux chromosomes** : c'est le **complexe synaptonémal** (page suivante). Ce complexe s'édifie au **stade zygotène**, est **complet** au **stade pachytène** – on appelle alors **synapsis** l'**appariement étroit des chromosomes qui en résulte** – et se dissocie au **stade diplotène**, laissant les chromosomes appariés seulement attachés au niveau des **chiasmas**.

Lorsque le **complexe synaptonémal** est **complet** (stade **pachytène**), **des protéines se déplacent sur ce complexe et réassocient les chromatides par crossing-over** : ce sont les **nodules de recombinaison**.

Les mécanismes précis des **crossing-over** sont explicitement hors programme. Il arrive qu'il n'y ait pas **crossing-over**.



Étapes de la prophase I en gros plan (d'après SALGUEIRO & REYSS, 2002)



▲ **Complexe synaptonémal et nodule de recombinaison au stade pachytène de prophase I.**
<http://www.quizz.biz/quizz-760747.html> (consultation mai 2016)

- Une **anaphase I** où il y a **ségrégation** (= **séparation puis migration**) des **chromosomes homologues sans disjonction des chromatides** : cette étape est cruciale et assure la **réduction chromosomique** (le nombre de chromosomes est divisé par deux) avec cassure des chiasmas.

Attention, les **chromosomes** sont toujours **double** !

- Une **télophase I** où l'on peut observer :
 - Une **décondensation des chromosomes** et une **reformation des enveloppes nucléaires**. Ces processus sont plus ou moins marqués, selon que la méiose II commence immédiatement après la fin de la méiose I ou non.
 - La **cytotéière** qui donne naissance à **deux cellules-filles haploïdes**.

2. La division équationnelle (méiose II) : une étape techniquement assimilable à une mitose à l'état haploïde

- La **méiose II** est **identique à une mitose**, sauf que les **chromosomes** sont en un **seul exemplaire**. On obtient *in fine* **quatre cellules filles haploïdes** où les chromosomes sont à **une seule chromatide** (figure 66).

B. La méiose, un processus où un brassage génétique permet la production d'une recombinaison génétique

1. Notions de recombinaison génétique et de brassage génétique

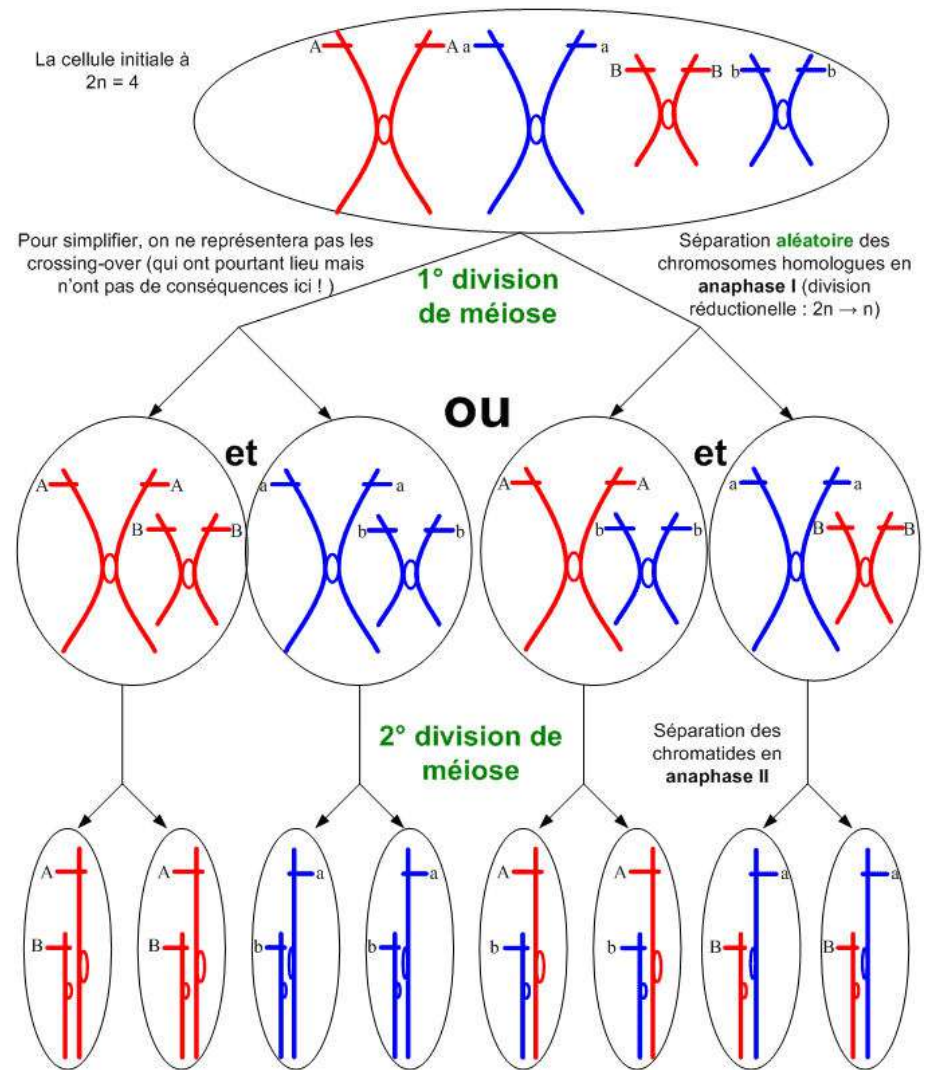
- Une **recombinaison génétique** (= réassociation génétique) est le **mélange de deux génomes d'origines différentes**. Dans le cas de la **méiose**, les **deux génomes mélangés** sont ceux des **parents de l'individu** dont les cellules réalisent la méiose.

Chacune des **cellules diploïdes** de l'individu contient, pour **chaque paire de chromosomes**, un **chromosome d'origine paternelle** et un **chromosome d'origine maternelle**. Toutefois, **la méiose ne va pas produire des cellules haploïdes avec uniquement des chromosomes paternels ou uniquement des chromosomes maternels**, mais un **lot haploïde composé d'un patchwork entre les deux génomes** : c'est en cela qu'on peut dire que **les génomes jadis apportés par les gamètes parentaux sont recombinaison** lors de la méiose.

- On peut appeler **brassage génétique** l'ensemble des processus qui permettent cette **recombinaison**. Il comprend un **brassage interchromosomique** et un **brassage intrachromosomique** qui se superposent.

2. Un brassage interchromosomique lors de l'anaphase I assurant une répartition aléatoire des chromosomes paternels et maternels

- Le **nombre de combinaisons possibles de chromosomes homologues paternels et maternels** est égal à 2^n où n est le nombre de paires de chromosomes de l'individu. Par exemple, **chez l'Homme, le brassage interchromosomique seul peut produire $2^{23} = 8\,388\,608$ possibilités d'associations des chromosomes !** Il n'y a donc aucune chance de retrouver le gamète paternel original ou le gamète maternel original : **il y a bien production d'une combinaison allélique nouvelle et originale** ; c'est une **recombinaison**.
- Pour représenter le **brassage interchromosomique**, il faut au minimum considérer une **cellule à $2n = 4$** . On se propose de construire cet exemple à la **figure 67**.
- Lors de l'anaphase I, on assiste à un **brassage interchromosomique** qui correspond à la **répartition aléatoire des chromosomes (recombinés ou non par crossing-over) lors de l'anaphase I**.



▲ FIGURE 67. Un exemple de brassage interchromosomique seul pour une cellule initialement à $2n = 4$. <http://svtmarcq.blogspot.fr/2012/09/le-brassage-genetique-et-sa.html> (consultation mai 2016).

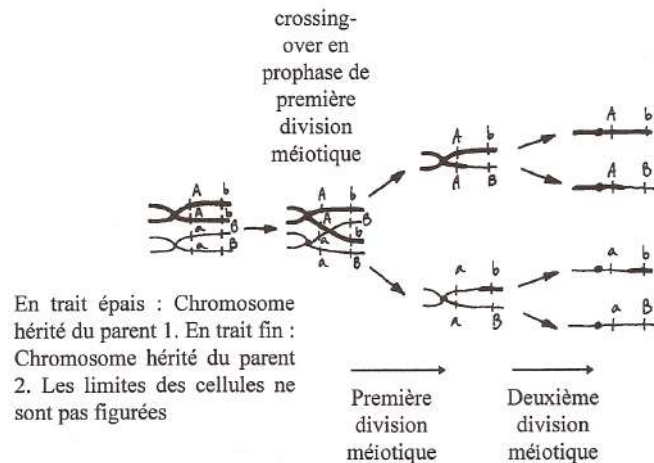
Conventionnellement, les **chromosomes d'origine paternelle** sont en bleu et les **chromosomes d'origine maternelle** sont en rouge.

3. Un brassage intrachromosomique lors de la prophase I

- Le **brassage interchromosomique** est **rarement seul**. Il s'y **superpose** très souvent un **brassage intrachromosomique** intervenu en amont, au niveau des **chiasmata** lors de l'appariement des chromosomes homologues en prophase I.

a. Les **crossing-over (CO)** : des échanges habituellement réciproques de portions de chromatides entre chromosomes appariés en prophase I

- Les **crossing-over (CO)** (= **enjambements**) sont des **échanges habituellement réciproques de portions de chromatides entre chromosomes appariés en prophase I**.
- Ils permettent le **brassage des allèles paternels et maternels** lors de la **prophase I** et aboutissent à la **production de chromatides recombinées** (figure 68).



▲ FIGURE 68. **Un crossing-over**. D'après POULIZAC (1999).

Des **gènes liés** ont été représentés de manière à manifester le **brassage allélique** résultant du **brassage intrachromosomique** dans cet exemple.

À cause du **brassage intrachromosomique**, le **brassage interchromosomique** qui intervient en aval ne répartira pas vraiment des chromosomes maternels ou paternels mais plutôt des chromosomes contenant des portions paternelles et maternelles. Si p est le nombre moyen de CO par paire, alors le nombre de combinaisons intégrant les deux brassages est de 2^p !

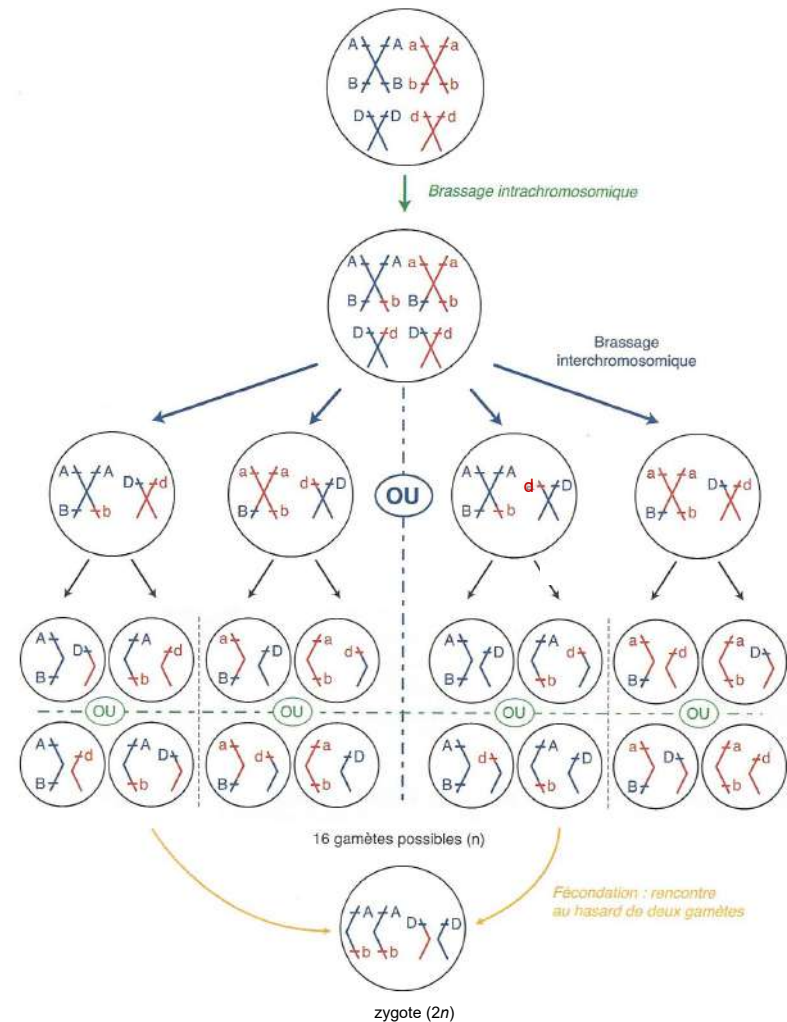
b. Un processus non aléatoire qui a lieu au niveau de zones préférentielles : les points chauds de recombinaison

- On appelle **points chauds de recombinaison** les sites chromosomiques au niveau desquels s'effectuent préférentiellement les **crossing-over**. Ils contiendraient des **séquences** reconnues par les **nodules de recombinaison**. Plus on s'éloigne de ces sites et plus la fréquence des **crossing-over** décroît.
- Les **mécanismes précis de contrôle** des **crossing-over** sont encore à l'étude mais il semblerait qu'il se forme en moyenne 1-2 (rarement 3, rarement 0) CO par bivalent, toujours **proches des points chauds** ; les CO ne sont donc pas des phénomènes **purement aléatoires**, contrairement à l'idée courante parfois propagée dans le secondaire.

4. Bilan : les cellules issues de la méiose, des cellules haploïdes

génétiquement originales porteuses de combinaisons alléliques uniques

- Finalement, le **brassage génétique** – inter- et intrachromosomique – permet à la **méiose** de produire des **gamètes haploïdes originaux**, porteurs de **combinaisons alléliques nouvelles et uniques** (figure 69).
- Et ce sont ainsi des **gamètes originaux** issus de **deux parents différents** qui subiront la **fécondation**, générant un **zygote diploïde génétiquement original** (figure 69).



▲ FIGURE 69. **Aspects génétiques de la reproduction sexuée : la genèse de diversité. Superposition des brassages génétiques intra et interchromosomique + impact génétique de la fécondation**. D'après SEGARRA et al. (2014).

C. La méiose, un processus où peuvent survenir des anomalies aux conséquences chromosomiques et/ou caryotypiques

- Il s'agit ici d'examiner les **conséquences de dysfonctionnements méiotiques** sur l'**équipement chromosomique** des gamètes et des individus ensuite générés à partir de ces gamètes suite à une **fécondation**.

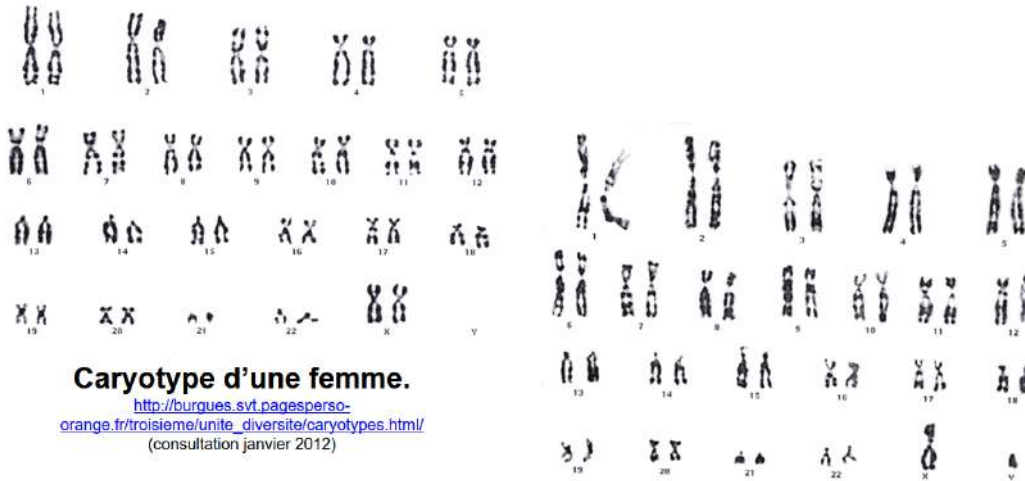
Les exemples pris dans cette partie le seront surtout chez l'Homme.

1. Rappels : notion de caryotype et caryotypes normaux

a. Notion de caryotype

- Le terme **caryotype** peut désigner deux choses :
 - Il peut s'agir du **cliché microscopique des chromosomes d'une cellule pris en métaphase et classés par paires de chromosomes semblables** (figure 70).
 - Par extension, il s'agit du **nombre de chromosomes présents dans une cellule ou un individu**. C'est alors un synonyme de l'expression « **garniture chromosomique** » qui tombe un peu en **désuétude** (quoiqu'elle demeure employée par le programme).

b. Des caryotypes diploïdes normaux humains



Caryotype d'une femme.

http://burgues.svt.pagesperso-orange.fr/troisieme/unite_diversite/caryotypes.html/
(consultation janvier 2012)

Caryotype d'un homme.

http://burgues.svt.pagesperso-orange.fr/troisieme/unite_diversite/caryotypes.html/
(consultation janvier 2012)

▲ FIGURE 70. **Caryotypes humains diploïdes normaux.**

- Chez l'Homme, le caryotype normal comprend typiquement **23 paires de chromosomes (46 chromosomes au total)** (figure 70) dont :
 - 22 paires d'autosomes** ou **chromosomes homologues au sens strict** : ce sont des **chromosomes ayant la même taille, la même organisation et portant les mêmes gènes** (à quelques variations minimales près). Dans une **cellule diploïde**, tous les **gènes autosomiques** sont donc présents en **double exemplaire** : un allèle est **hérité du gamète maternel** et l'autre allèle est **hérité du gamète paternel**.

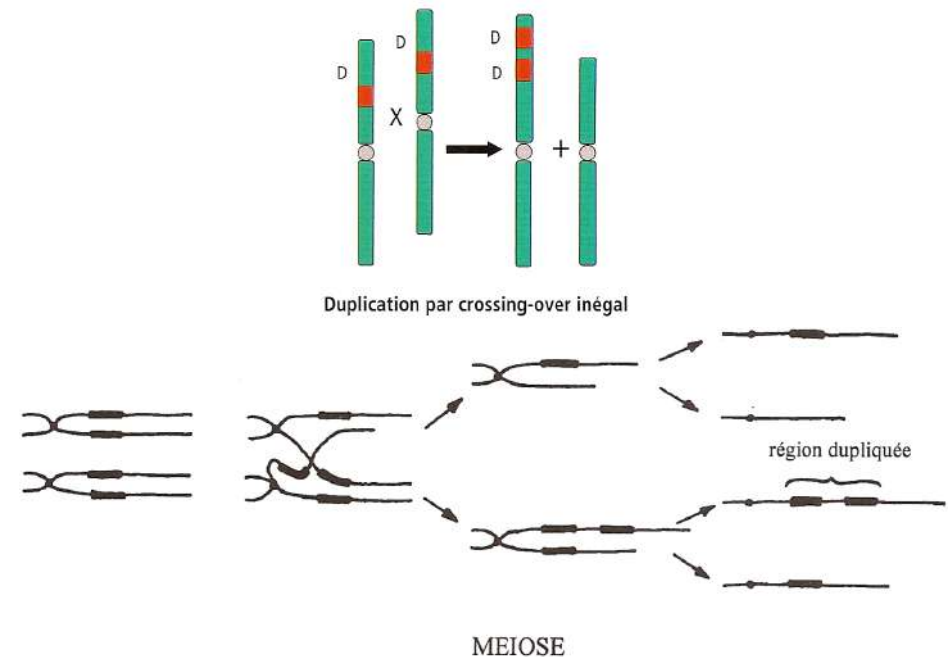
- 1 paire de gonosomes** ou **chromosomes sexuels**, **identiques chez la femme (on les note XX) et différents chez l'Homme (on les note X et Y)**. Il existe toutefois des **gènes communs** entre les chromosomes X et Y.

2. La méiose, un processus pouvant générer des remaniements chromosomiques (= mutations chromosomiques au sens strict)

a. Les **crossing-over inégaux**, un processus permettant la duplication de gènes

- Une **duplication** est la **copie d'un petit fragment chromosomique et son ajout sur un autre chromosome** ; cela conduit à **augmentation de la taille du chromosome** et du **nombre de gènes** qu'il porte.
- Un des mécanismes expliquant la **duplication** est le **crossing-over inégal** : alors que les CO sont **normalement des recombinaisons homologues** où la **quantité d'ADN échangée entre chromatides est équivalente**, un **CO inégal** est au contraire **caractérisé par un échange déséquilibré de portions de chromatides entre chromosomes appariés** : cela aboutit au **raccourcissement d'un chromosome** et à l'**allongement de l'autre** qui peut alors **gagner un ou des gène(s)** (figure 71). Le ou les **gène(s)** en « surplus » ont ainsi été **dupliqués** sur ce chromosome.

Les **duplications de gènes** sont **majeures** dans l'évolution biologique où elles contribuent à l' **augmentation de la taille des génomes** (**encadré D**).



▲ FIGURE 71. **Deux schématisations d'une duplication de gènes par CO inégal.**

D'après HARRY (2008) et POULIZAC (1999).

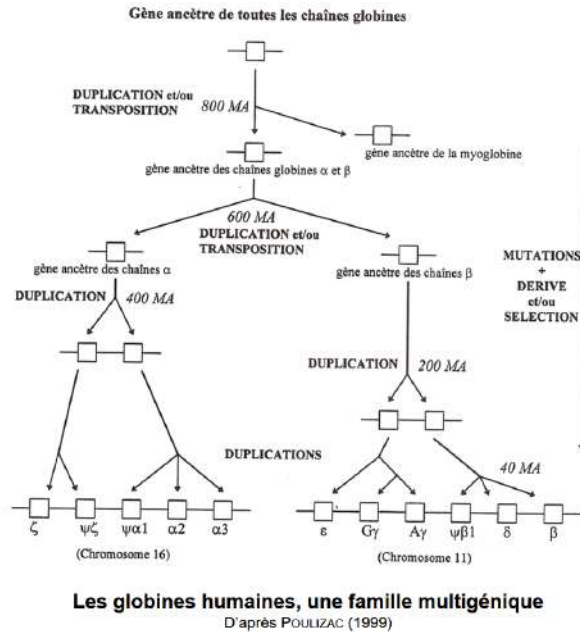
Il existe d'autres processus participant à la duplication de gènes, notamment la **transposition** (évoquée dans le chapitre 12).

Encadré D Le rôle des remaniements chromosomiques dans l'évolution

◆ On a longtemps pensé (c'était le modèle des années 1960-1970) que l'évolution était une lente accumulation de petites mutations ponctuelles qui suffirait à expliquer l'origine de tous les gènes. Le développement fulgurant, lors des dernières décennies, des connaissances en biologie moléculaire et génomique a permis de comprendre que d'autres processus sont en jeu.

◆ Les **remaniements chromosomiques** sont à l'origine d'une **augmentation du nombre de gènes** au sein d'un même génome. Les phénomènes de **duplication** et de **transposition** (qui permet notamment au gène d'être **copié sur un autre chromosome**) sont des processus majeurs qui conduisent à la **multiplication de gènes** qui, après copie, subissent chacun leur évolution propre.

◆ L'ensemble des gènes présents au sein d'un même génome qui dérivent d'un même gène ancestral sont appelés **gènes paralogues** et forment une **famille multigénique**.



b. Les crossing-over inégaux ou anormaux, un processus permettant des remaniements chromosomiques d'ampleur : fissions, insertions, délétions, inversions, translocations

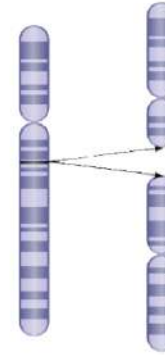
- Des **crossing-over inégaux** voire **anormaux** (sans disjonction de chromatides, ou avec disjonction anormale des chromatides associées...) peuvent aboutir à des **remaniements chromosomiques de grande ampleur**. Chez l'Homme, de tels phénomènes sont **souvent non viables** mais, à l'échelle du monde vivant, la **contribution** de ce processus à l'évolution est importante (encadré D).

Il existe là encore d'autres processus permettant ces remaniements chromosomiques, notamment la **transposition** (qui n'est pas au programme).

- On peut distinguer (figure 72) :
 - Les **fissions** de chromosomes où **un chromosome est scindé en deux**.
 - Les **délétions** qui sont des **pertes de fragments chromosomiques**.
 - Les **insertions** qui sont des **adjonctions de fragments chromosomiques**.
 - Les **inversions** qui sont des **retournements de fragments de chromosomes**.
 - Les **translocations** qui sont des **échanges de fragments entre chromosomes**.

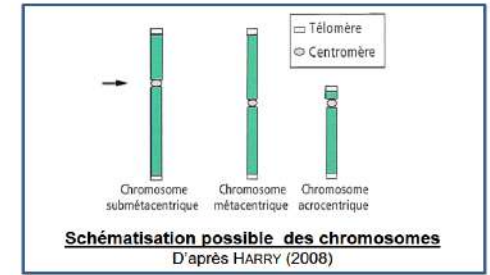
a. Fissions

Un chromosome peut être **scindé en deux (fission)** suite à une cassure.



Fission chromosomique

D'après la thèse de C. LEMAÎTRE (2008)
<http://people.rennes.inria.fr/Claire.Lemaître/files/these/ClaireLemaître.pdf>



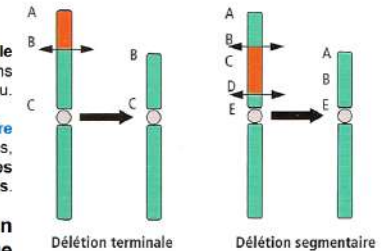
b. Délétions

Un **délétion** est la **perte d'un segment chromosomique**.

Délétion terminale : une seule cassure, le segment sans centromère est perdu.

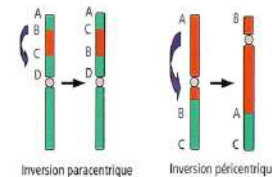
Délétion segmentaire (= interstitielle) : 2 cassures, perte du fragment entre les cassures.

Délétion chromosomique
D'après HARRY (2008)



c. Inversions et translocations

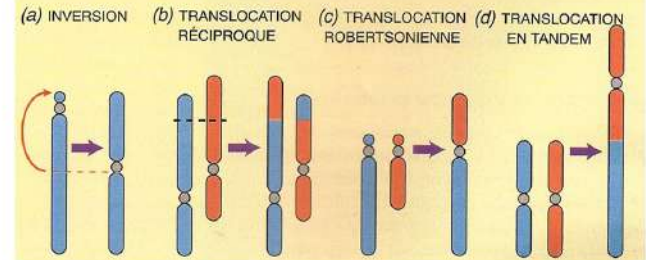
◆ Notez que les **translocations robertsoniennes** et les **translocations en tandem** aboutissent à des **fusions** de chromosomes.



Une inversion péricentrique comprend le centromère contrairement à une inversion paracentrique.

Deux types d'inversions
D'après HARRY (2008)

(a) les inversions, retournements d'un segment du chromosome. Une inversion peut transformer un chromosome acrocentrique en chromosome métacentrique en ramenant le centromère à l'intérieur.
(b) les translocations réciproques, échanges de segments chromosomiques entre deux chromosomes.
(c) les translocations robertsoniennes, fusions de deux chromosomes acrocentriques en un chromosome métacentrique.
(d) les translocations en tandem, fusion de deux chromosomes en un seul par la jonction des télomères, ou par celle d'un télomère au centromère de l'autre chromosome, si ce dernier est acrocentrique.
La fréquence d'apparition des remaniements chromosomiques varie de $0,4 \times 10^{-4}$ à $1,3 \times 10^{-4}$ par gamète et par génération ; la fréquence exacte dépend du type de remaniement.



Inversions et translocations chromosomiques
D'après VOLOBOUEV in LE GUYADER (1998)

▲ FIGURE 72. **Remaniements chromosomiques.**
Sources variées.

3. La méiose, un processus pouvant générer des modifications du caryotype

- Les **modifications du caryotype** sont des **modifications du nombre de chromosomes dans les cellules**. Elles sont généralement classées parmi les **mutations chromosomiques** (au sens large) par la plupart des auteurs.

Là encore, la méiose n'est pas le seul processus possiblement responsable de ces mutations.

a. Les aneuploïdies, des caryotypes anormaux provenant souvent de non-disjonctions de chromosomes homologues ou de chromatides lors de la méiose

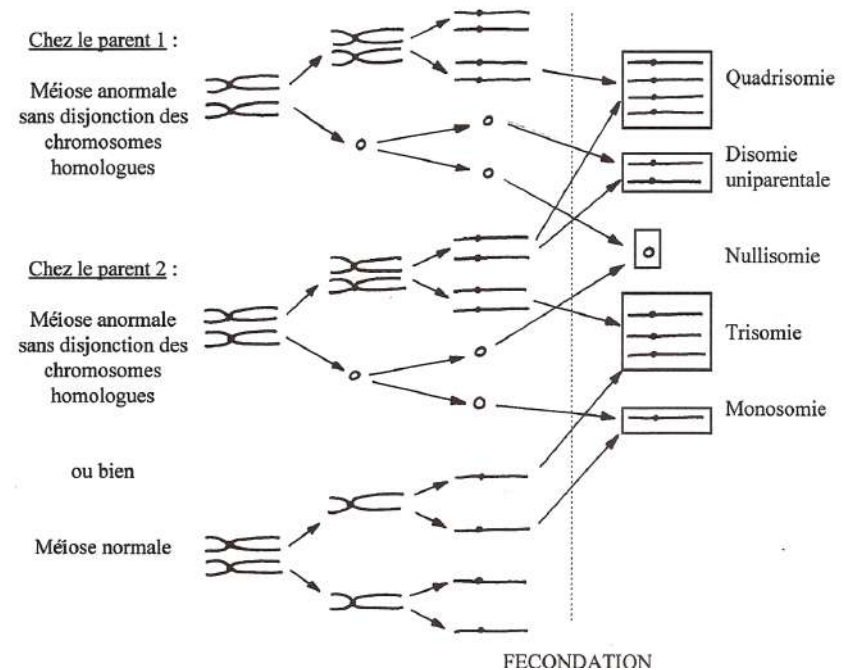
- Les **aneuploïdies** sont des situations où **le caryotype diploïde de l'individu est anormal et présente un ou plusieurs chromosomes en plus ou en moins**.
- On distingue ainsi :
 - les **monosomies** : il n'y a **qu'un seul chromosome pour une « paire » de chromosomes donnée**.
 - les **trisomies** : il y a **3 chromosomes pour une « paire » de chromosomes donnée**.
 - les **tétrasomies (= quadrisomies)** : il y a **4 chromosomes pour une « paire » de chromosomes donnée**.
 - les **nullisomies** : il n'y a **aucun chromosome pour une « paire » de chromosomes donnée**.
- Bien **souvent**, ces **anomalies caryotypiques** ne sont **pas viables** et provoquent un **avortement spontané**, mais **quelques-unes sont viables**, notamment celles qui touchent les **chromosomes sexuels** (**tableau IV**).

▼ TABLEAU IV. Remaniements chromosomiques viables* chez l'espèce humaines.

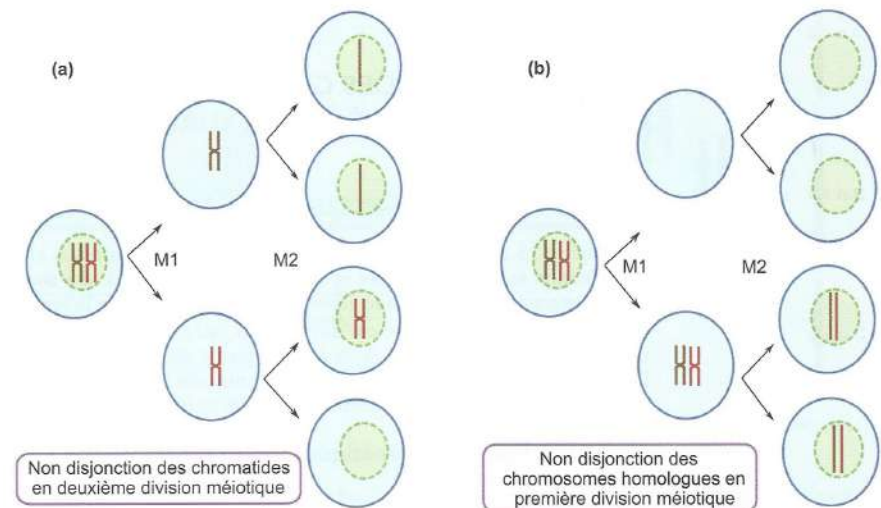
* Il existe toutefois toujours des effets phénotypiques plus ou moins lourds.

ANOMALIE (Nombre de chromosomes)	Fréquence	Phénotype associé
Aneuploïdies autosomiques		
Trisomie 21 (47)	1/700	Syndrome de DOWN
Trisomie 18 (47)	1/5 000	Syndrome d'EDWARDS
Trisomie 13 (47)	1/20 000	Syndrome de PATAU
Aneuploïdies gonosomiques		
Trisomie XXY (47)	1 homme / 1 000	Syndrome de KLINEFELTER : phénotype masculin altéré
Monosomie X (45)	1 femme / 2 500	Syndrome de TURNER : phénotype féminin infertile
Trisomie XYY (47)		Habituellement asymptomatique : phénotype masculin
Trisomie XXX (47)		Habituellement asymptomatique : phénotype féminin

- Les **aneuploïdies** sont souvent le **résultat d'une fécondation** impliquant **un ou deux gamètes résultant d'une méiose anormale** où est intervenue une **non-disjonction d'une paire de chromosomes en méiose I**, ou bien une **non-disjonction de chromatides en méiose II** (**figures 73-74**).



▲ FIGURE 73. **Conséquences caryotypiques d'une non-disjonction de chromosomes homologues lors de la méiose I.** D'après POULIZAC (1999).



▲ FIGURE 74. **Conséquences des non-disjonctions de chromatides ou de chromosomes homologues sur le caryotype des gamètes.**

La fécondation n'est pas représentée sur ce schéma. D'après PEYCRU et al. (2013).

b. Les euploïdies, des caryotypes affectant le nombre total de paires de chromosomes [pour information ?]

- Les **euploïdies** sont **des modifications du nombre de lots haploïdes complets de chromosomes d'une cellule ou d'un individu**.
- On peut ainsi citer les états caryotypiques suivants :
 - La **haploïdie** : n .
 - La **diploïdie** : $2n$.
 - La **triploïdie** : $3n$.
 - La **tétraploïdie** : $4n$.
 - La **pentaploïdie** : $5n$.
 - La **hexaploïdie** : $6n$.
 - La **octoploïdie** : $8n$.
 - ...
- Les **euploïdies** peuvent avoir des **causes variées** (dont la production de gamètes où **toutes les paires** ont subi un **problème de disjonction** lors de la méiose).

Létales chez l'Homme, les **euploïdies** existent de manière **viable** voire sont **répandues** dans d'autres groupes de **Mammifères**, par exemple les Rongeurs, les 'insectivores' comme les Musaraignes... et surtout chez les **espèces végétales**. Il s'agit d'une voie d'**isolement reproductif** qui peut conduire à la **spéciation** et son **importance évolutive** ne doit pas être sous-estimée.

Voir chapitre de BCPST2 sur les **mécanismes de l'évolution**.

D. Un processus qui s'inscrit dans la sporogenèse ou la gamétogenèse

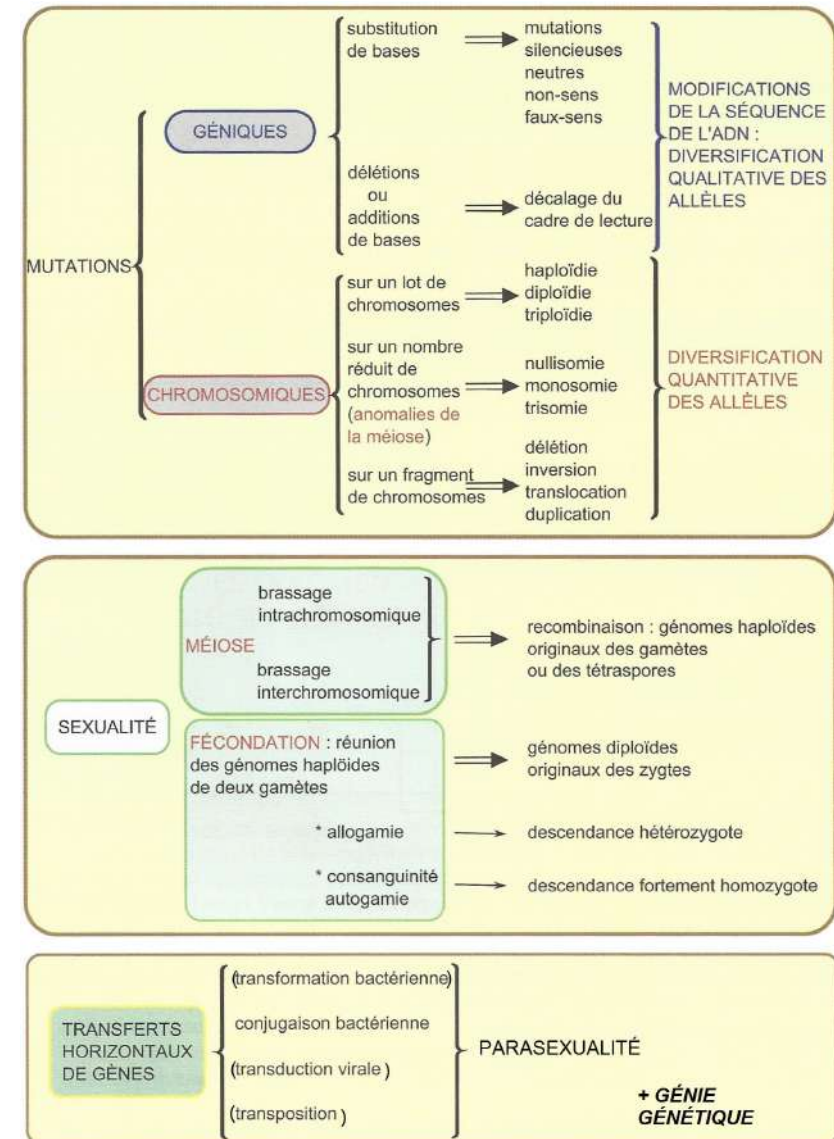
- Ces aspects seront revus en **BCPST2** (et ont déjà été abordés au travers de la **Vache** ou de la **Fabacée**).
- On pourra se reporter, à ce sujet, au **II. E (pp. 34-38)**.

Bilan (adapté du programme)

- ✓ La **méiose** est une série de **deux divisions successives** précédée par une **interphase**.
- ✓ Elle permet de passer d'une **phase diploïde** à une **phase haploïde**.
- ✓ C'est une des **étapes** de la **formation des gamètes** et des **méiospores** chez les **organismes à reproduction sexuée**.

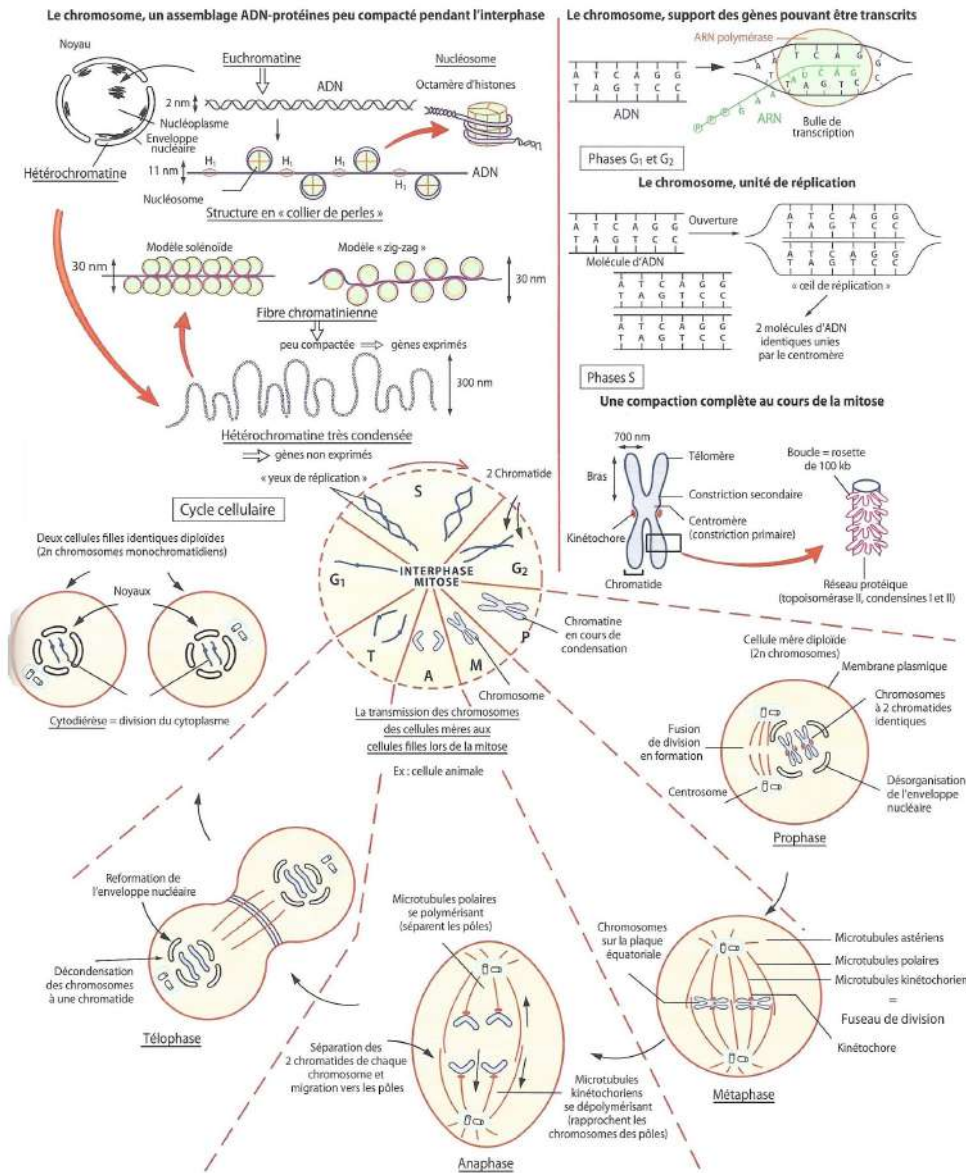
Encadré D Processus de diversification des génomes : une vue d'ensemble

Important – d'après PEYCRU et al. (2013)

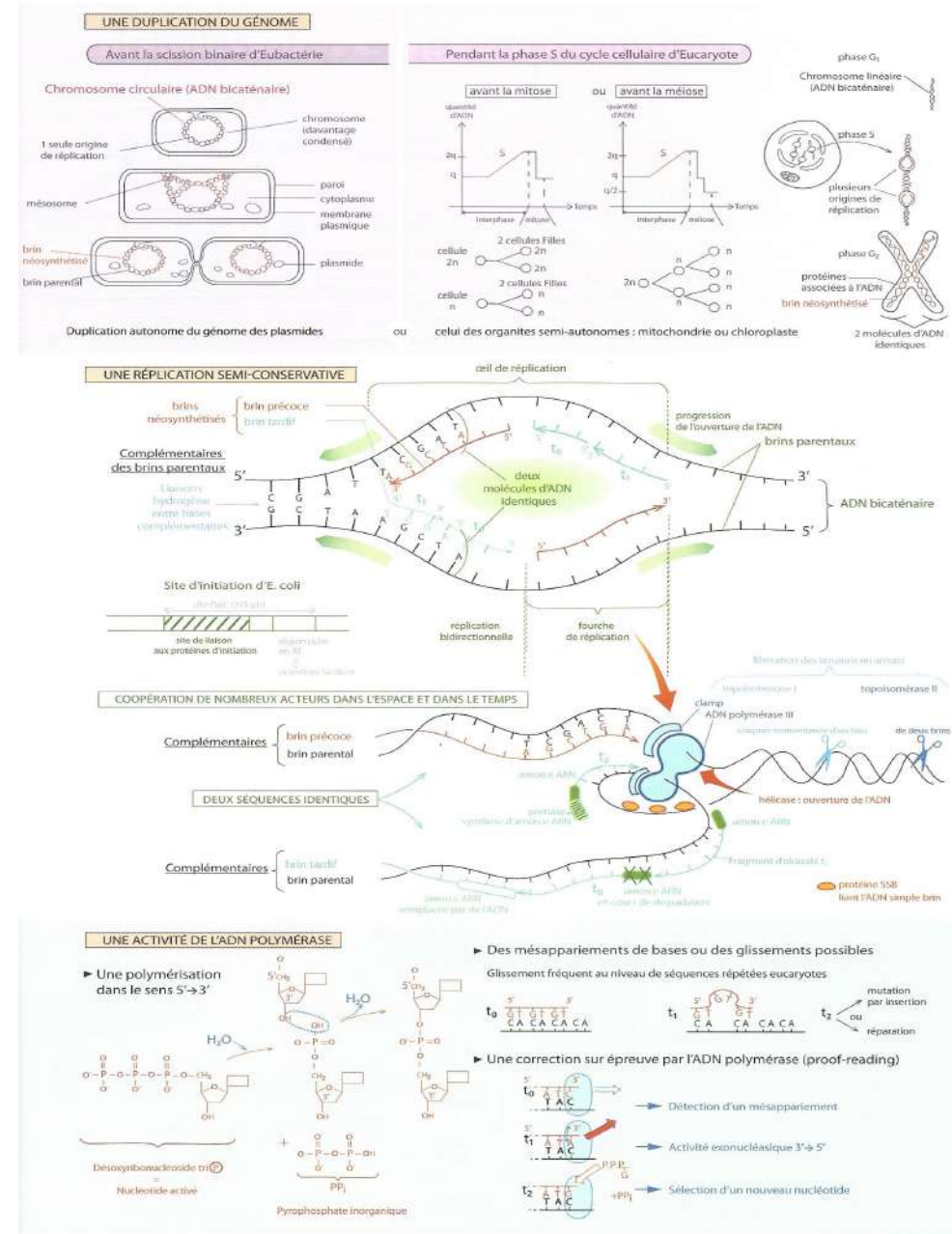


La diversification des génomes : une vision d'ensemble
[il manque le génie génétique sur la figure originale !]

Quelques schémas bilans



▲ **FIGURE 75. Le cycle cellulaire et les chromosomes.** D'après SAINTPIERRE *et al.* (2017).



▲ **FIGURE 76. La réplication.** D'après SAINTPIERRE *et al.* (2017).

- Mutations ponctuelles
- Erreurs de réplication non réparées



	Non muté	Addition	Délétion	Substitution		
ADN brin transcrit	TGGAATCAC	TGGTAAATCAC	TGGATCACT	TGTAAATCAC	TCTGAATCAC	TGGATTACAC
ARNm	ACCUUAGUG	ACCAUUAGUG	ACCUAGUGA	ACAUUAGUG	AGCUUAGUG	ACCUAAGUG
Protéine	Thr-Leu-Val Fonctionnelle	Thr-Ile-Val Non fonctionnelle	Thr-Stop Non fonctionnelle	Thr-Leu-Val Fonctionnelle	Ser-Leu-Val Non fonctionnelle	Thr-Stop Non fonctionnelle
Type de mutation	—	Décalante	Décalante	Silencieuse	Faux sens	Non sens

```

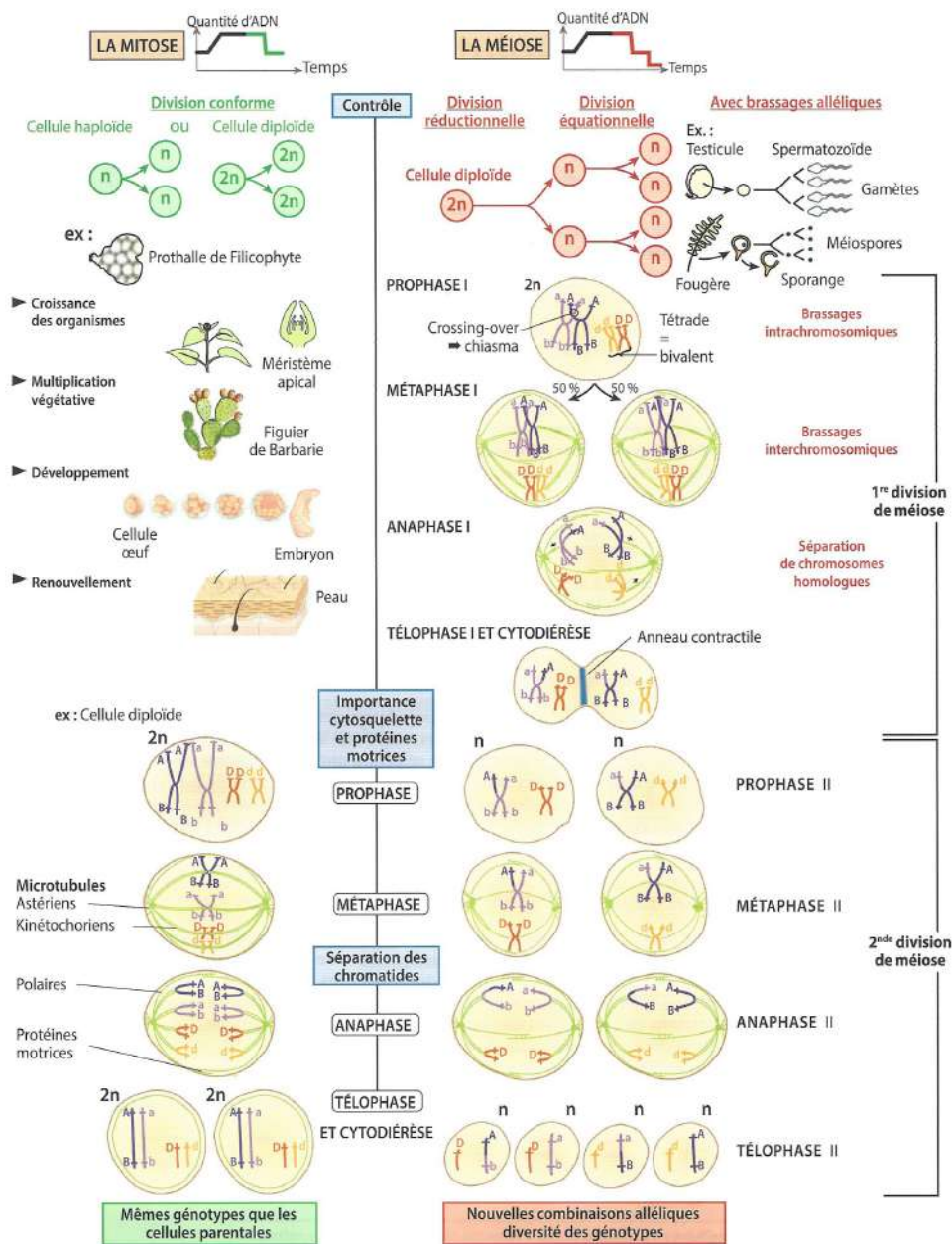
graph LR
    A[ADN muté] --> B[Cellule somatique]
    A --> C[Cellule germinale]
    B -- Mitoses --> D[Cellules filles]
    C -- Méiose --> E[Gamètes]
    D --> F["Modification du phénotype cellulaire  
(ex: tumorigénèse) ou mort cellulaire"]
    E --> G[Transmission possible à la descendance]
  
```

Ex: le mélanisme industriel de la Phalène du Bouleau



▲ FIGURE 78. **La mitose.** D'après SAINTPIERRE *et al.* (2017).

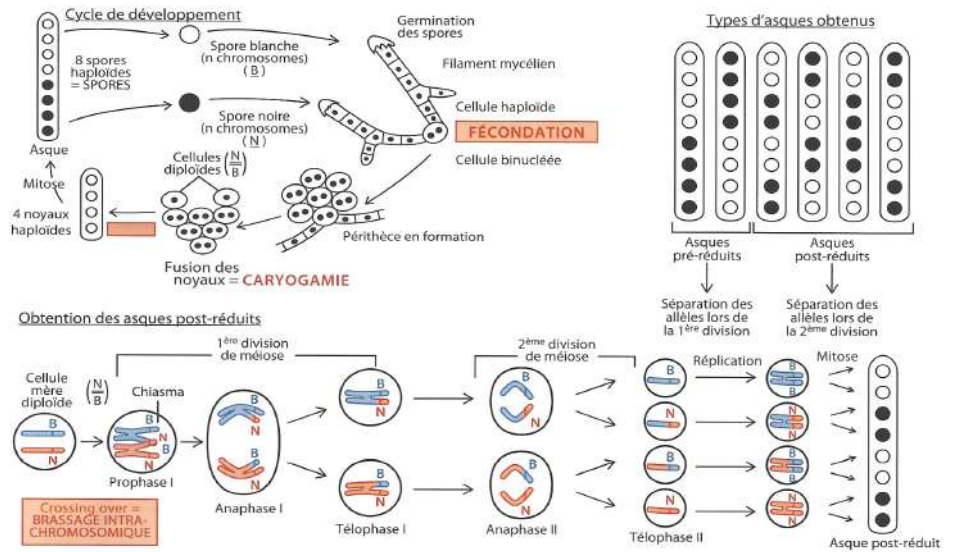




▲ **FIGURE 79. Comparaison mitose / méiose.**
D'après SAINTPIERRE *et al.* (2007).

L'ÉTUDE DE SORDARIA RENSEIGNE SUR LE DÉROULEMENT DE LA MÉIOSE

Croisement de deux souches différant par un couple d'allèles : monohybridisme

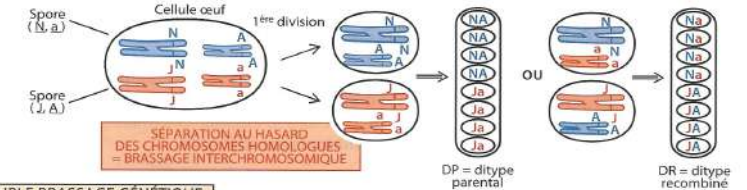


Croisement de deux souches différant par 2 couples d'allèles : dihybridisme

- 1 gène de coloration
- 2 allèles N et J
- 1 gène contrôlant la croissance du mycélium
- 2 allèles

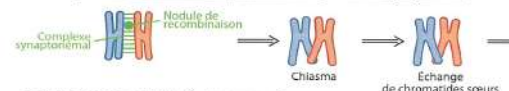
A : croissance normale

a : croissance rapide



LA MÉIOSE RÉALISE UN DOUBLE BRASSAGE GÉNÉTIQUE

• **Brassage intrachromosomique = crossing over en prophase I**



• **Les brassages ont lieu à chaque méiose**

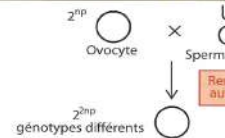
ex : espèce humaine

Brassage intrachromosomique = 2n cellules haploïdes différentes (chromosomes réalisant n crossing-over en moyenne)

Brassage interchromosomique = 2²³ types de spermatozoïdes (P paires de chromosomes)

2²³ types d'ovocytes

LA FÉCONDATION AMPLIFIE CES BRASSAGES



Échiquier de croisement

Génotype gamète	Génotype gamète (A, B)	Génotype gamète (A, b)	Génotype gamète (a, B)	Génotype gamète (a, b)
(A, B)	(A, B) (A, B)	(A, B) (A, b)	(A, B) (a, B)	(A, B) (a, b)
(A, b)	(A, B) (A, b)	(A, b) (A, b)	(A, B) (a, B)	(A, b) (a, b)
(a, B)	(A, B) (a, B)	(A, b) (a, B)	(a, B) (a, B)	(a, B) (a, b)
(a, b)	(A, B) (a, b)	(A, b) (a, b)	(a, B) (a, B)	(a, b) (a, b)

▲ **FIGURE 80. Le brassage génétique associé à la reproduction sexuée.**
D'après SAINTPIERRE *et al.* (2007).

Pour faire une fiche de révision : quelques pistes

Il est conseillé de maîtriser les **grandes lignes du plan**

Le plan ne doit pas être perçu comme un carcan figé, ou comme un modèle de plan de dissertation à ré-utiliser en devoir, mais bien comme un outil d'apprentissage et de structuration des concepts importants. Vous pouvez en recopier les grandes lignes ou annexer le plan du polycopié directement.

Il est conseillé de réaliser un **lexique des principales définitions**.

Il est conseillé de reproduire les **schémas (et tableaux) majeurs** :

Liste indicative.

- **Cycle cellulaire et contrôle**

- ° Évolution de la **quantité d'ADN** au cours du **cycle cellulaire mitotique** (lien avec l'état des chromosomes)
- ° *Idem* pour le **cycle méiotique**
- ° **Points de contrôle** du **cycle cellulaire**

- **Conservation de l'IG**

- ° Expérience de **MESELSON & STAHL (??)**
- ° Expérience de **CAIRNS (??)**
- ° **Réplication** >> modèle complet (à mon avis) +

2^e année :

- ° **Typologie des mutations ponctuelles**
- ° **Mésappariements**
- ° **Dépurations**
- ° **Dimères de thymines**
- ° **Modèle de correction** (ex. endonucléase)

- **Mitose**

- ° **Étapes de la mitose**
- ° **Tableau** des étapes de la mitose
- ° **Mitose végétale** : au moins la **cytotérière**
- ° **Fuseau mitotique**
- ° **Lamina nucléaire**

- **Méiose**

- ° **Étapes de la méiose**
- ° **Brassages chromosomiques**

2^e année :

- ° **Typologie des mutations étendues / caryotypiques**

- **Mitose + méiose**

- ° **Gamétogenèse** (ovogenèse, spermatogenèse) avec position de la mitose et de la méiose
- ° **Sporogenèse** (macrosporogenèse, microsporogenèse) avec position de la mitose et de la méiose

Vous devez en outre **savoir / pouvoir** :

- ° **Reconnaître et dessiner** les principales **étapes** de la **mitose** en microscopie optique ou électronique (en lien avec **le TP**)

Références

- ALBERTS, B., A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS & P. WALTER (2004). *Biologie moléculaire de la cellule. Quatrième édition.* Traduction de la quatrième édition américaine (2002) par F. LE SUEUR-ALMOSNI. Flammarion, Paris. Première édition américaine 1983 (1986 1^{re} édition française).
- BERTHET, J. (2006). *Dictionnaire de Biologie.* De Boeck Université, Bruxelles (Belgique).
- BOUJARD, D. (dir.), B. ANSELME, C. CULLIN & CÉLINE RAGUENÈS-NICOL (2015). *Biologie cellulaire et moléculaire. Tout le cours en fiches.* Licence. PACES. CAPES. 2^e édition (1^{re} édition 2012), Dunod, Paris.
- BREUIL, M. (2007). *Biologie 1^{re} année BCPST-véto.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- BREUIL, M. (2009). *Biologie 2^e année BCPST-véto.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- CALLAN, J.-C. (2005). *Biologie cellulaire. Des molécules aux organismes.* Dunod, Paris, 2^e édition (1^{re} édition 1999).
- CAMPBELL, N. A. & J. B. REECE (2004). *Biologie.* De Boeck Université, Bruxelles, 2^e édition (1^{re} édition 1995).
- [CAMPBELL, N. A.], J. B. REECE, L. A. URY, M. L. CAIN, S. A. WASSERMAN, P. V. MINORSKY, R. B. JACKSON (2012). *Campbell Biologie.* Adaptation française J. FAUCHER & R. LACHAÎNE. Pearson, Paris (4^e édition).
- DAUTEL, O. (dir.), A. PROUST, M. ALGRAIN, C. BORDI, A. HELME-GUIZON, F. SAINTPIERRE, M. VABRE & C. BOGGIO (2017). *Biologie Géologie BCPST 1^{re} année.* Vuibert, Paris.
- DENÈUD, J., T. FERROIR, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON, M.-L. PONS & F. TEJEDOR (2011). *Biologie-Géologie BCPST-véto 2^e année.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- DENÈUD, J., C. GODINOT, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON & F. TEJEDOR (2013). *Biologie-Géologie BCPST-véto 1^{re} année.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- DENÈUD, J., C. GODINOT, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON, M.-L. PONS & F. TEJEDOR (2014). *Biologie-Géologie BCPST-véto 2^e année.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- GODINOT, C., H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON & F. TEJEDOR (2010). *Biologie-Géologie 1^{re} année BCPST-véto.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- KARP, G. C. (2004). *Biologie cellulaire et moléculaire.* De Boeck, Bruxelles. Traduction de la 3^e édition américaine (2002) par J. Bouharmont (1^{re} édition 1996).
- KLEIMAN, C. (2001). *La reproduction des Angiospermes.* Belin, Paris.
- LAFON, C. (2003). *La biologie autrement. 100 questions de synthèse.* Ellipses, Paris.
- LATRUFFE, N. (dir.), F. BLEICHER-BARDETTI, B. DUCLOS & J. VAMECQ (2014). *Biochimie. Tout le cours en fiches. Licence. PACES-UE1.* CAPES. Dunod, Paris.
- LIZEAUX, C., D. BAUDE (dir.), V. AUDEBERT, C. BRUNET, G. GUTJAHN, Y. JUSSEURAND, A. MATHEVET, P. PILLOT, S. RABOUIN & A. VAREILLE, 2008. *SVT Sciences de la Vie et de la Terre Terminale S. Enseignement obligatoire.* Bordas, Paris.
- MEYER, S., C. REEB & R. BOSDEVEIX (2008). *Botanique. Biologie et physiologie végétales.* Maloine, Paris, 2^e édition (1^{re} édition 2004).
- MORÈRE, J.-L., R. PUJOL (coord.), J.-C. CALLEN, L. CHESNOY, J.-P. DUPONT, A.-M. GIBERT-TANGAPREGASSOM, G. RICO, N. TOUZET (dir.) et collaborateurs (2003). *Dictionnaire raisonné de Biologie.* Frison-Roche, Paris.
- PEYCRU, P. (dir.), J.-F. FOGELGESANG, D. GRANDPERRIN, B. AUGÈRE, J.-C. BAEHR, C. PERRIER, J.-M. DUPIN & C. VAN DER REST (2010a). *Biologie tout-en-un BCPST 1^{re} année.* Dunod, Paris, 2^e édition (2009), réimpression corrigée (2010) (1^{re} édition 2006).
- PEYCRU, P. (dir.), J.-C. BAEHR, F. CARIU, D. GRANDPERRIN, C. PERRIER, J.-F. FOGELGESANG & J.-M. DUPIN (2010b). *Biologie tout-en-un BCPST 2^e année.* Dunod, Paris, 2^e édition (1^{re} édition 2007).
- PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER J.-F. FOGELGESANG, & C. VAN DER REST (2013). *Biologie tout-en-un BCPST 1^{re} année.* Dunod, Paris, 3^e édition (1^{re} édition 2006).
- PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, J.-F. BEAUX, F. CARIU, P. CARRÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER, J.-F. FOGELGESANG, S. MAURY, É. QUÉINNEC, E. SALGUEIRO & C. VAN DER REST (2014). *Biologie tout-en-un BCPST 2^e année.* Dunod, Paris, 3^e édition (1^{re} édition 2007).
- PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER, J.-F. FOGELGESANG, & C. VAN DER REST (2017). *Biologie tout-en-un BCPST 1^{re} année.* Dunod, Paris, 4^e édition (1^{re} édition 2006).
- PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, J.-F. BEAUX, F. CARIU, P. CARRÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER, J.-F. FOGELGESANG, S. MAURY, É. QUÉINNEC, E. SALGUEIRO & C. VAN DER REST (2018). *Biologie tout-en-un BCPST 2^e année.* Dunod, Paris, 3^e édition (1^{re} édition 2007).
- POULIZAC, J.-A. (1999). *La variabilité génétique.* Ellipses, Paris.
- PRAY, L. (2008). DNA replication and causes of mutation. *Nature Education*, 1 (1) : 214.
- RAVEN, P. H., G. B. JOHNSON, J. B. LOSOS, S. S. SINGER (2007). *Biologie.* De Boeck, Bruxelles.
- RICHARD, D. (dir.), P. CHEVALET, S. FOURNEL, N. GIRAUD, F. GROS, P. LAURENTI, F. PRADÈRE & T. SOUBAYA (2012). *Biologie. Tout le cours en fiches. Licence. CAPES. Prépas.* Dunod, Paris, 2^e édition (1^{re} édition 2010).
- SAINTPIERRE, F., C. BORDI (dir.), M. ALGRAIN, I. KRAUSS, I. MOLLIERE & H. CLAUCE (2017). *Mémento Biologie BCPST 1^{re} et 2^e années.* Vuibert, Paris.
- SEGARRA, J. (dir.), É. CHAUVET, C. COLSON-PROCH, M. HUILLE, M. LABROUSSE, F. LOUET, F. METZ & E. PIÈTRE (2014). *Biologie BCPST 1^{re} année.* Ellipses, Paris.
- SEGARRA, J., E. PIÈTRE (dir.), G. BAILLY, O. CHASSAING, D. FAVRE, T. JEAN, F. METZ & C. MEUNIER (2015). *Biologie BCPST 2^e année.* Ellipses, Paris.
- VIGNAIS, P. (2001). *La Biologie des origines à nos jours. Une Histoire des idées et des hommes.* « Grenoble Sciences », EDP Sciences, Les Ulis.
- VIGNAIS, P. (2006). *Science expérimentale et connaissance du Vivant. La Méthode et les concepts.* « Grenoble Sciences », EDP Sciences, Les Ulis.

Plan du chapitre

Objectifs : extraits du programme	1
Introduction	2
I. Le cycle cellulaire eucaryote, un ensemble d'étapes de vie cellulaire sous contrôle interne et extracellulaire	3
A. Le cycle cellulaire, étapes de la vie d'une cellule notamment caractérisées par une conservation de l'information génétique	3
1. Notions de cycle cellulaire, mitose (phase M), méiose	3
2. Rappel : la notion de chromosome simple (= à une chromatide) et de chromosome double (= à deux chromatides) [important]	3
3. Étapes du cycle cellulaire mitotique et évolution de la quantité d'ADN	3
a. Un cycle divisé en interphase et mitose	4
b. Une interphase divisible en phases G1, S et G2	4
4. Cas du cycle cellulaire des cellules germinales s'engageant dans la méiose	4
5. Quelques remarques sur le cycle cellulaire des Bactéries [pour information]	5
a. Une division cellulaire rudimentaire : la scissiparité	5
b. Une division cellulaire qui suppose une duplication du chromosome bactérien souvent en amont et s'inscrit dans des cycles cellulaires variables	5
c. Et les plasmides ? Une réplication et une répartition lors des divisions qui semblent aléatoires	5
B. Le cycle cellulaire, un processus contrôlé (exemple des Vertébrés)	6
1. Un contrôle intrinsèque (= intracellulaire)	6
a. Mise en évidence d'un contrôle cytoplasmique du cycle cellulaire par des expériences de fusion cellulaire ou d'injections cytoplasmiques	6
b. L'existence de points de contrôle assurant que la phase en amont a été réalisée, autorisant ainsi la poursuite du cycle	6
c. Une variation cyclique de certaines molécules cytoplasmiques, notamment le MPF [limite programme ?]	7
2. Un contrôle extrinsèque (= extracellulaire) : les facteurs de croissance	7
3. Le cycle cellulaire, un processus qui se fige lors de la différenciation (entrée en phase G0)	8
4. Un dérèglement possible du cycle cellulaire engendrant une prolifération cellulaire incontrôlée : l'exemple des cancers [pour information]	9
a. Des cellules proliférant de manière incontrôlée : notion de cancer	9
b. Des cancers dus à plusieurs mutations affectant des oncogènes	9
c. Des cellules qui finissent par se déplacer et envahir l'organisme : notion de métastase	9
d. Une prise en charge par le système immunitaire ou... des traitements anticancéreux	9
C. Suivi expérimental du cycle et estimation de durée des processus	10
1. La possibilité d'un suivi de la quantité d'ADN d'une cellule au cours du temps	10
2. La connaissance de la durée des étapes du cycle cellulaire : une réalité très variable	10
II. La conservation de l'information génétique au cours de l'interphase	11
A. La réplication, un processus semi-conservatif et plutôt conforme de duplication de l'information génétique	11
1. La réplication, un processus semi-conservatif où un brin est néoformé à partir d'un brin matrice par complémentarité de bases	11
a. Mise en évidence de la semi-conservativité de la réplication chez les Bactéries (MESELSON & STAHL 1958, CAIRNS 1963)	11
α. Position du problème : la réplication est-elle conservative, semi-conservative ou dispersive ?	11
β. Les travaux décisifs de MESELSON & STAHL (1958)	11

i. Principe général : des cultures de colibacilles sur milieu azoté radioactif puis non radioactif	11
ii. Résultats obtenus	12
iii. Éléments d'analyse et d'interprétation	12
➢ Invalidation du modèle dispersif	12
➢ Invalidation du modèle conservatif et validation du modèle semi-conservatif	12
γ. La confirmation par CAIRNS (1963)	13
i. Principe général : une visualisation autoradiographique des brins d'ADN sur le chromosome bactérien en cours de réplication	13
ii. Résultats et interprétation : confirmation de la semi-conservativité de la réplication et illustration de l'origine unique de réplication chez les Bactéries	14
b. Principe opératoire fondamental : une synthèse d'un brin néoformé par complémentarité de bases avec le brin matrice	14
2. La réplication, un processus qui suppose la polymérisation de nucléotides (initialement sous forme triphosphate) dans le sens 5' → 3'	14
3. La réplication, un processus bidirectionnel à une seule origine chez les Bactéries et plusieurs chez les Eucaryotes	15
4. La réplication, un processus assuré par un complexe enzymatique que l'on peut nommer réplisome ou complexe de réplication [pour information]	15
a. Une ouverture de la molécule par une hélicase et un désenroulement par des topoisomérases	15
b. Des protéines stabilisatrices empêchant le ré-appariement de la séquence : les SSB	15
c. Une initiation de la polymérisation de l'ADN par une primase déposant une amorce ARN suivie d'une polymérisation par une ADN polymérase	16
d. Une polymérisation de l'ADN continue dans le brin précoce et discontinue dans le brin tardif constitué de fragments d'OKAZAKI	16
e. Une liaison des morceaux de brins néo-synthétisés par des ligases	17
f. Bilan : une vision d'ensemble de la réplication	17
5. Quelques particularités de la réplication eucaryote	18
a. La réplication : un processus à plusieurs origines chez les Eucaryotes, et donc plusieurs yeux de réplication	18
b. Le problème de la réplication des télomères et l'intérêt des télomérases que l'on rencontre dans certaines cellules [pour information ?]	18
6. L'existence d'erreurs généralement corrigées lors de la réplication (correction sur épreuve) ou après (réparation post-répliative)	19
7. Bilan : la réplication, un processus hautement conforme	19
B. Les mutations ponctuelles, des modifications génétiques aléatoires généralement corrigés mais pouvant être transmises	19
1. Des modifications locales de la séquence nucléotidique de plusieurs types	19
a. Définition de mutation et mutation ponctuelle	19
b. Typologie des mutations ponctuelles : insertions (= additions), délétions, substitutions	19
2. Des modifications locales de la séquence nucléotidique qui peuvent apparaître lors de la réplication ou du stockage de l'ADN	20
a. Des mutations ponctuelles qui peuvent apparaître lors de la réplication de l'ADN	20
α. L'exemple des mésappariements dus à la tautomérisation des bases azotées	20
β. Insertions ou délétions par glissement de brins [pour information ?]	21
b. Des mutations ponctuelles qui peuvent apparaître lors du stockage de l'ADN de manière spontanée ou induite	21
α. Un exemple d'altération chimique pouvant engendrer une mutation spontanée : la dépurination	21
β. Un exemple d'altération de l'ADN engendrée par le rayonnement UV (un agent mutagène) et pouvant susciter une mutation induite : la dimérisation de thymines	21
3. Des modifications locales de la séquence nucléotidique qui sont souvent corrigées par des systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN	22

a. Des erreurs de réplication corrigées au moment même de la réplication : l'activité auto-correctrice des ADN polymérases (activité exonucléasique)	22
b. Une correction des altérations de l'ADN hors réplication impliquant des endonucléases	22
c. Des corrections hors réplication pouvant recourir à des mécanismes particuliers : l'exemple de la dé-dimérisation de thymines	23
α. Une possibilité de réversion directe	23
β. Une possibilité de réversion par la photolyase	23
4. Des modifications locales de la séquence nucléotidique aléatoires et à la fréquence variable	23
5. Des modifications locales de la séquence nucléotidique qui peuvent avoir des conséquences cellulaires et se répandre dans les populations	24
a. Des mutations classables selon leur effet sur l'information génétique : mutations faux-sens, non-sens, neutres...	24
b. Des mutations qui sont forcément transmises à la descendance chez les unicellulaires	25
c. Des mutations qui ne peuvent se répandre dans les populations que si elles touchent les cellules à l'origine des gamètes (cellules germinales dans le cas des Mammifères)	25
d. Des mutations qui se répandent ou non dans les populations sous l'effet de la sélection naturelle et de la dérive génétique	25
III. La transmission conforme de l'information génétique au cours de la division cellulaire mitotique	25
A. Un processus séquentiel : les étapes de la mitose (exemple des cellules animales)	25
1. La prophase et la prométaphase ($2n$ chromosomes doubles)	26
2. La métaphase ($2n$ chromosomes doubles)	27
3. L'anaphase ($2n$ chromosomes doubles > simples)	27
4. La télophase et la cytotélorèse ($2n$ chromosomes simples)	27
5. Bilan des étapes de la mitose	29
B. Les particularités de la mitose végétale	29
1. L'absence de centrioles dans le COMT	31
2. L'absence d'élongation cellulaire lors de la division	31
3. Une cytotélorèse reposant sur l'édification d'une plaque cellulaire (phragmoplaste) percée de plasmodesmes	31
4. Un déplacement des microtubules lors de la mitose (et plus globalement du cycle cellulaire)	31
C. Les mécanismes importants de la mitose	31
1. Importance de la condensation de l'ADN	31
2. Importance du cytosquelette	31
a. Des microtubules organisés en un fuseau de division (microtubules polaires, astériens et kinétochoriens)	31
b. Importance de la polymérisation-dépolymérisation des microtubules dans leur allongement ou leur raccourcissement	32
c. Rôle des lamines dans la vésicularisation et la reformation de l'enveloppe nucléaire	34
d. Rôle des interactions actine-myosine dans la cytotélorèse des cellules animales	34
D. Aspects génétiques de la mitose : discussion de sa conformité	34
1. La mitose, un processus fondamentalement conforme	34
2. Des limites à la conformité	34
a. La possibilité de mutations non réparées transmises aux cellules-filles	34
b. Une inégalité de répartition du matériel cytoplasmique (y compris génétique) lors de la cytotélorèse	34
c. L'existence (très rare) de recombinaisons mitotiques : les <i>crossing-over</i> mitotiques [pour information]	34
E. Aspects ontogénétiques et reproductifs de la mitose	34
1. La base du développement pluricellulaire et de la reproduction asexuée	34
2. Une intervention dans le cadre de la reproduction sexuée	34

a. La multiplication des cellules germinales (Métazoaires) ou des cellules-mères de spores (Embryophytes)	34
α. Cas de la multiplication des cellules germinales (ex. des Mammifères) [avec rappels sur la gamétogenèse]	35
β. Cas de la multiplication des cellules mères de spores mâles (ex. des Angiospermes)	36
b. La production d'un gamétophyte chez les Embryophytes	36
IV. La méiose, une division cellulaire qui conduit à l'haploïdie et assure un brassage génétique des génomes parentaux originels	38
A. Un processus comprenant deux divisions successives sans réplication intermédiaire	38
1. La division réductionnelle (méiose I) : une étape assurant la réduction chromosomique et générant deux cellules-filles haploïdes	38
2. La division équationnelle (méiose II) : une étape techniquement assimilable à une mitose à l'état haploïde	40
B. La méiose, un processus où un brassage génétique permet la production d'une recombinaison génétique	41
1. Notions de recombinaison génétique et de brassage génétique	41
2. Un brassage interchromosomique lors de l'anaphase I assurant une répartition aléatoire des chromosomes paternels et maternels	41
3. Un brassage intrachromosomique lors de la prophase I	42
a. Les <i>crossing-over</i> (CO) : des échanges habituellement réciproques de portions de chromatides entre chromosomes appariés en prophase I	42
b. Un processus non aléatoire qui a lieu au niveau de zones préférentielles : les points chauds de recombinaison	42
4. Bilan : les cellules issues de la méiose, des cellules haploïdes génétiquement originales porteuses de combinaisons alléliques uniques	42
C. La méiose, un processus où peuvent survenir des anomalies aux conséquences chromosomiques et/ou caryotypiques	43
1. Rappels : notion de caryotype et caryotypes normaux	43
a. Notion de caryotype	43
b. Des caryotypes diploïdes normaux humains	43
2. La méiose, un processus pouvant générer des remaniements chromosomiques (= mutations chromosomiques au sens strict)	43
a. Les <i>crossing-over</i> inégaux, un processus permettant la duplication de gènes	43
b. Les <i>crossing-over</i> inégaux ou anormaux, un processus permettant des remaniements chromosomiques d'ampleur : fissions, insertions, délétions, inversions, translocations	44
3. La méiose, un processus pouvant générer des modifications du caryotype	45
a. Les aneuploïdies, des caryotypes anormaux provenant souvent de non-disjonctions de chromosomes homologues ou de chromatides lors de la méiose	45
b. Les euploïdies, des caryotypes affectant le nombre total de paires de chromosomes [pour information ?]	46
D. Un processus qui s'inscrit dans la sporogenèse ou la gamétogenèse	46
Quelques schémas bilans	47
Pour faire une fiche de révision : quelques pistes	50
Références	50
Plan du chapitre	51
Plan simplifié du chapitre	53
Plan très simplifié du chapitre	54

Plan simplifié du chapitre

Objectifs : extraits du programme	1
Introduction	2
I. Le cycle cellulaire eucaryote, un ensemble d'étapes de vie cellulaire sous contrôle interne et extracellulaire	3
A. Le cycle cellulaire, étapes de la vie d'une cellule notamment caractérisées par une conservation de l'information génétique	3
1. Notions de cycle cellulaire, mitose (phase M), méiose	3
2. Rappel : la notion de chromosome simple (= à une chromatide) et de chromosome double (= à deux chromatides) <i>[important]</i>	3
3. Étapes du cycle cellulaire mitotique et évolution de la quantité d'ADN	3
4. Cas du cycle cellulaire des cellules germinales s'engageant dans la méiose	4
5. Quelques remarques sur le cycle cellulaire des Bactéries <i>[pour information]</i>	5
B. Le cycle cellulaire, un processus contrôlé (exemple des Vertébrés)	6
1. Un contrôle intrinsèque (= intracellulaire)	6
2. Un contrôle extrinsèque (= extracellulaire) : les facteurs de croissance	7
3. Le cycle cellulaire, un processus qui se fige lors de la différenciation (entrée en phase G0)	8
4. Un dérèglement possible du cycle cellulaire engendrant une prolifération cellulaire incontrôlée : l'exemple des cancers <i>[pour information]</i>	9
C. Suivi expérimental du cycle et estimation de durée des processus	10
1. La possibilité d'un suivi de la quantité d'ADN d'une cellule au cours du temps	10
2. La connaissance de la durée des étapes du cycle cellulaire : une réalité très variable	10
II. La conservation de l'information génétique au cours de l'interphase	11
A. La réplication, un processus semi-conservatif et plutôt conforme de duplication de l'information génétique	11
1. La réplication, un processus semi-conservatif où un brin est néoformé à partir d'un brin matrice par complémentarité de bases	11
2. La réplication, un processus qui suppose la polymérisation de nucléotides (initialement sous forme triphosphate) dans le sens 5' → 3'	14
3. La réplication, un processus bidirectionnel à une seule origine chez les Bactéries et plusieurs chez les Eucaryotes	15
4. La réplication, un processus assuré par un complexe enzymatique que l'on peut nommer réplisome ou complexe de réplication <i>[pour information]</i>	15
5. Quelques particularités de la réplication eucaryote	18
6. L'existence d'erreurs généralement corrigées lors de la réplication (correction sur épreuve) ou après (réparation post-réplicative)	19
7. Bilan : la réplication, un processus hautement conforme	19
B. Les mutations ponctuelles, des modifications génétiques aléatoires généralement corrigés mais pouvant être transmises	19
1. Des modifications locales de la séquence nucléotidique de plusieurs types	19
2. Des modifications locales de la séquence nucléotidique qui peuvent apparaître lors de la réplication ou du stockage de l'ADN	20
3. Des modifications locales de la séquence nucléotidique qui sont souvent corrigées par des systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN	22
4. Des modifications locales de la séquence nucléotidique aléatoires et à la fréquence variable	23
5. Des modifications locales de la séquence nucléotidique qui peuvent avoir des conséquences cellulaires et se répandre dans les populations	24

III. La transmission conforme de l'information génétique au cours de la division cellulaire mitotique	25
A. Un processus séquentiel : les étapes de la mitose (exemple des cellules animales)	25
1. La prophase et la prométaphase ($2n$ chromosomes doubles)	26
2. La métaphase ($2n$ chromosomes doubles)	27
3. L'anaphase ($2n$ chromosomes doubles > simples)	27
4. La télophase et la cytotélorèse ($2n$ chromosomes simples)	27
5. Bilan des étapes de la mitose	29
B. Les particularités de la mitose végétale	29
1. L'absence de centrioles dans le COMT	31
2. L'absence d'élongation cellulaire lors de la division	31
3. Une cytotélorèse reposant sur l'édification d'une plaque cellulaire (phragmoplaste) percée de plasmodesmes	31
4. Un déplacement des microtubules lors de la mitose (et plus globalement du cycle cellulaire)	31
C. Les mécanismes importants de la mitose	31
1. Importance de la condensation de l'ADN	31
2. Importance du cytosquelette	31
D. Aspects génétiques de la mitose : discussion de sa conformité	34
1. La mitose, un processus fondamentalement conforme	34
2. Des limites à la conformité	34
E. Aspects ontogénétiques et reproductifs de la mitose	34
1. La base du développement pluricellulaire et de la reproduction asexuée	34
2. Une intervention dans le cadre de la reproduction sexuée	34
IV. La méiose, une division cellulaire qui conduit à l'haploïdie et assure un brassage génétique des génomes parentaux originaux	38
A. Un processus comprenant deux divisions successives sans réplication intermédiaire	38
1. La division réductionnelle (méiose I) : une étape assurant la réduction chromosomique et générant deux cellules-filles haploïdes	38
2. La division équationnelle (méiose II) : une étape techniquement assimilable à une mitose à l'état haploïde	40
B. La méiose, un processus où un brassage génétique permet la production d'une recombinaison génétique	41
1. Notions de recombinaison génétique et de brassage génétique	41
2. Un brassage interchromosomique lors de l'anaphase I assurant une répartition aléatoire des chromosomes paternels et maternels	41
3. Un brassage intrachromosomique lors de la prophase I	42
4. Bilan : les cellules issues de la méiose, des cellules haploïdes génétiquement originales porteuses de combinaisons alléliques uniques	42
C. La méiose, un processus où peuvent survenir des anomalies aux conséquences chromosomiques et/ou caryotypiques	43
1. Rappels : notion de caryotype et caryotypes normaux	43
2. La méiose, un processus pouvant générer des remaniements chromosomiques (= mutations chromosomiques au sens strict)	43
3. La méiose, un processus pouvant générer des modifications du caryotype	45
D. Un processus qui s'inscrit dans la sporogénèse ou la gamétogénèse	46
Quelques schémas bilans	47
Pour faire une fiche de révision : quelques pistes	50
Références	50
Plan du chapitre	51
Plan simplifié du chapitre	53
Plan très simplifié du chapitre	54

Plan très simplifié du chapitre

Objectifs : extraits du programme	1
Introduction	2
I. Le cycle cellulaire eucaryote, un ensemble d'étapes de vie cellulaire sous contrôle interne et extracellulaire	3
A. Le cycle cellulaire, étapes de la vie d'une cellule notamment caractérisées par une conservation de l'information génétique	3
B. Le cycle cellulaire, un processus contrôlé (exemple des Vertébrés)	6
C. Suivi expérimental du cycle et estimation de durée des processus	10
II. La conservation de l'information génétique au cours de l'interphase	11
A. La réplication, un processus semi-conservatif et plutôt conforme de duplication de l'information génétique	11
B. Les mutations ponctuelles, des modifications génétiques aléatoires généralement corrigés mais pouvant être transmises	19
III. La transmission conforme de l'information génétique au cours de la division cellulaire mitotique	25
A. Un processus séquentiel : les étapes de la mitose (exemple des cellules animales)	25
B. Les particularités de la mitose végétale	29
C. Les mécanismes importants de la mitose	31
D. Aspects génétiques de la mitose : discussion de sa conformité	34
E. Aspects ontogénétiques et reproductifs de la mitose	34
IV. La méiose, une division cellulaire qui conduit à l'haploïdie et assure un brassage génétique des génomes parentaux originels	38
A. Un processus comprenant deux divisions successives sans réplication intermédiaire	38
B. La méiose, un processus où un brassage génétique permet la production d'une recombinaison génétique	41
C. La méiose, un processus où peuvent survenir des anomalies aux conséquences chromosomiques et/ou caryotypiques	43
D. Un processus qui s'inscrit dans la sporogénèse ou la gamétogénèse	46
Quelques schémas bilans	47
Pour faire une fiche de révision : quelques pistes	50
Références	50
Plan du chapitre	51
Plan simplifié du chapitre	53
Plan très simplifié du chapitre	54

© Tanguy JEAN. Les textes et les figures originales sont la propriété de l'auteur. Les figures extraites d'autres sources restent évidemment la propriété des auteurs ou éditeurs originaux.

Document produit en mars 2022 (adapté de supports de TB) • Dernière actualisation : février 2026.

Contact : Tanguy.Jean4@gmail.com

Adresse de téléchargement : <https://www.svt-tanguy-jean.com/>



Ces données sont placées sous licence *Creative Commons Attribution – Pas d'Utilisation commerciale 4.0 CC BY NC* qui autorise la reproduction et la diffusion du document, à condition d'en citer explicitement la source et de ne pas en faire d'utilisation commerciale.