

La division cellulaire : Aspects génétiques

I_ Le matériel génétique

A. Composition et organisation

| ARN : Ce furent les premières molécules détentrices de l'information génétique

Phosphate + Ribose + A/U/G/C

à Simple ou double brin (la forme double est très stable)

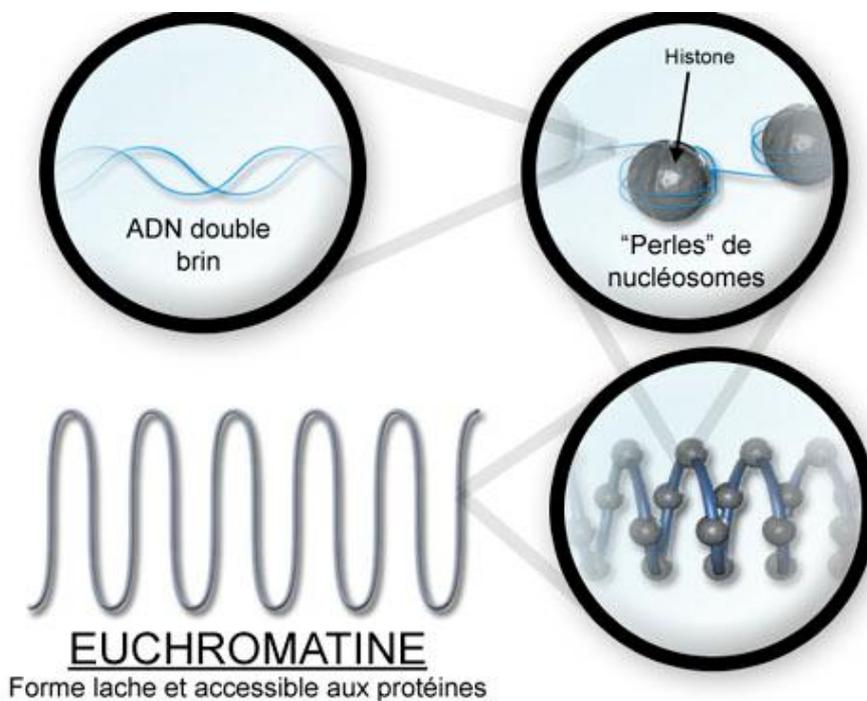
à Structure secondaire très complexe

| ADN :

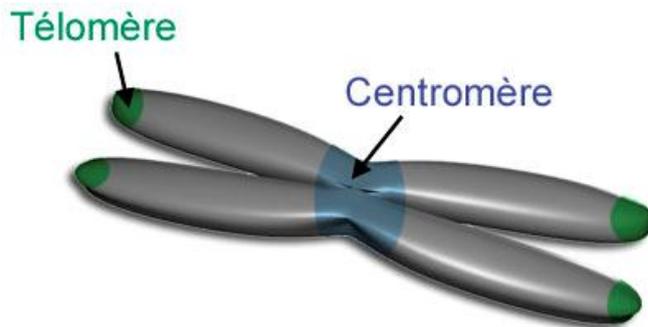
Phosphate + Désoxy-ribose + A/T/G/C

à Simple ou double brin antiparallèles (la forme simple n'est qu'une forme transitoire)

à Organisation précise de l'ADN :



Mais celle-ci peut aussi se condenser lors de mitoses pour former l'hétérochromatine.



HÉTÉROCHROMATINE

C'est-à-dire, sous forme de chromosome

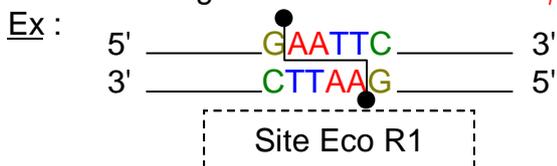
On peut déjà identifier sur l'ADN plusieurs séquences :

q Sites de restrictions :

Ce sont ces sites que les enzymes de restriction vont pouvoir découper.

C'est une méthode très utilisée en génie génétique et par les virus.

Ils s'organisent comme une *séquence répétée dans les deux sens*.



q ADN satellites :

Ces séquences sont des *répétitions d'un même motif*.

q Téломères

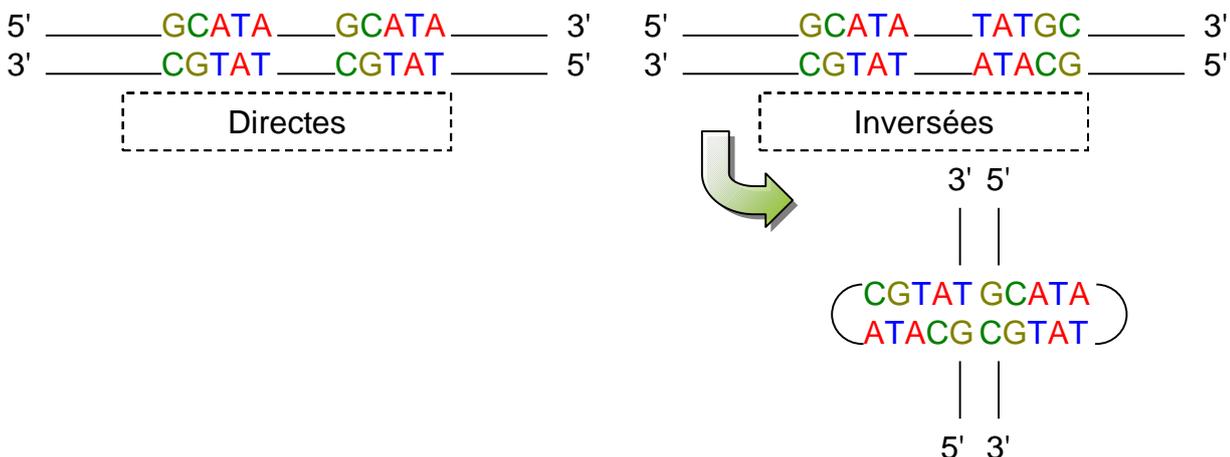
Ces séquences ne sont seulement présentes que chez les eucaryotes.



q Centromères

Ces séquences permettent aux protéines de la division cellulaire de s'y accrocher. Elles sont très similaires entre différents chromosomes, et même entre différentes espèces.

à Types de séquences répétées :



q Séquences uniques :

Ces séquences sont principalement des gènes.

à Un gène est un fragment d'ADN qui a une fonction et qui peut être transcrit.



Légende :

— Région non transcrite

Région transcrite en ARNm :



La transcription produira dans un premier temps un ARN transcrit primaire (ou ARN^{nh}), qui sera épissé puis modifié pendant la maturation, et qui sera enfin traduit dans le cas des ARNm.

q Gènes codant pour des ARNm

q Gènes codant pour des ARNt et ARNr

à Dans le cas de ces ARN, les gènes sont très répétés.

D. Activité

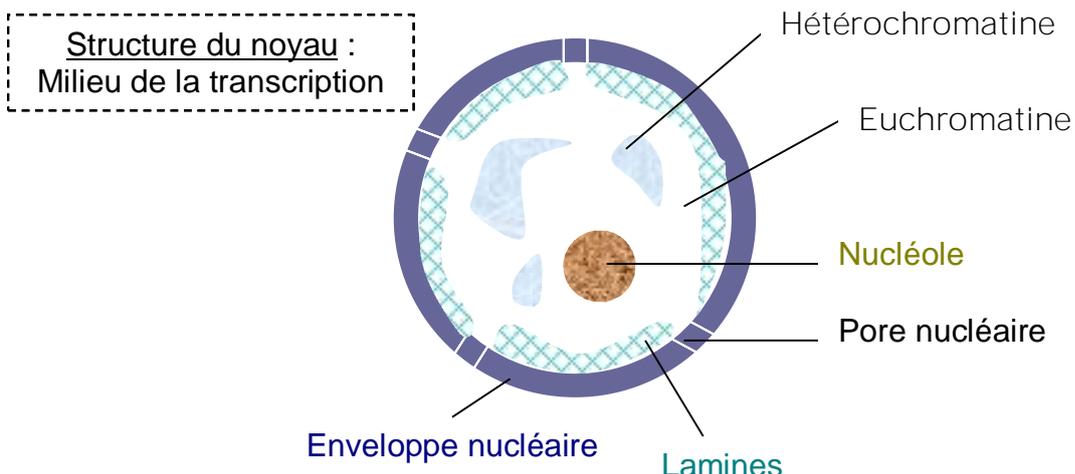
I Réplication de l'ADN :

à Lors de la division des cellules, pendant le développement ou dans les cellules souches.

I Transcription de l'ADN :

à Impossible lors du développement.

Z *Cas des cellules embryonnaires* : des ARN sont déjà préstockés dans les cellules. Ils ont été fabriqués par l'ovule. On les appelle les messagers maternels.



L'expression de l'ADN peut être régulée par la mise en hétérochromatine ou non de telle ou telle séquence.

l Inactivation :

à Chez les mammifères, dans chaque cellule, un des deux chromosomes X de la femelle est inactivé. Celui-ci forme alors le corpuscule de Barr.

Ex : On peut observer ce mécanisme sur le pelage des chats. En effet, différents secteurs de couleurs peuvent apparaître. Ceci est du à une plus ou moins grande proportion de tel ou tel X activé.

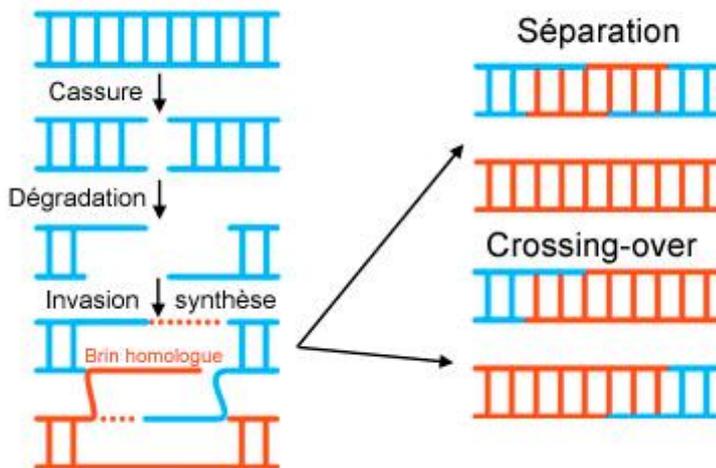
l Réarrangement du génome :

à Ils ont un rôle important dans l'évolution. Soit pendant la phase S, soit pendant la méiose.

q Recombinaison

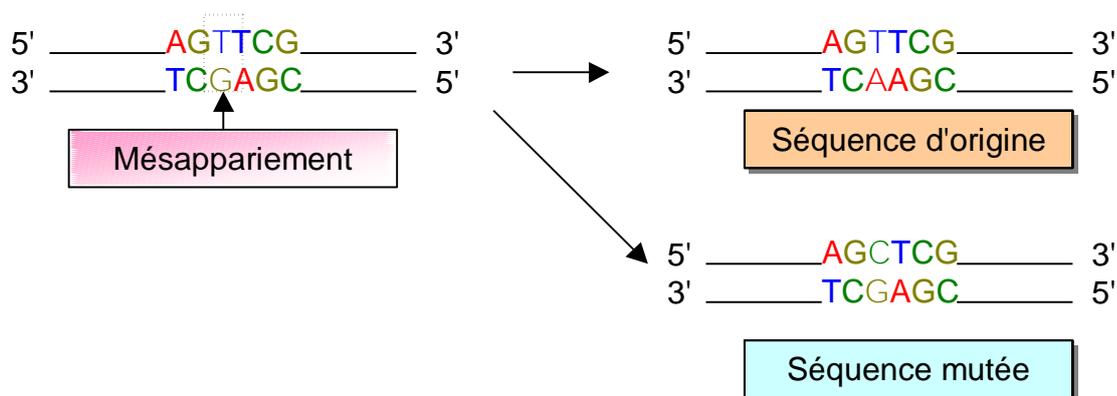
q Homologue :

Mécanisme :

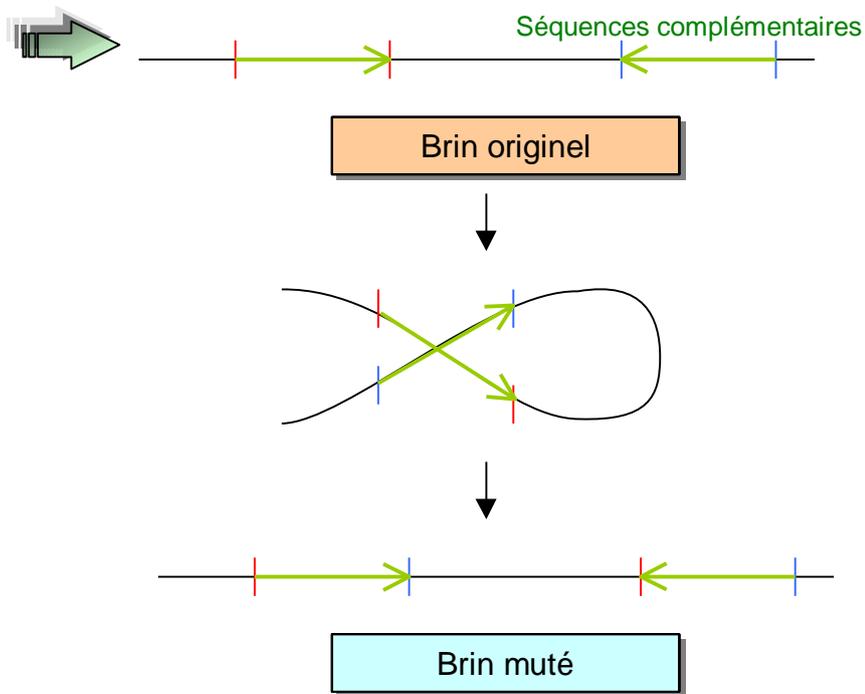
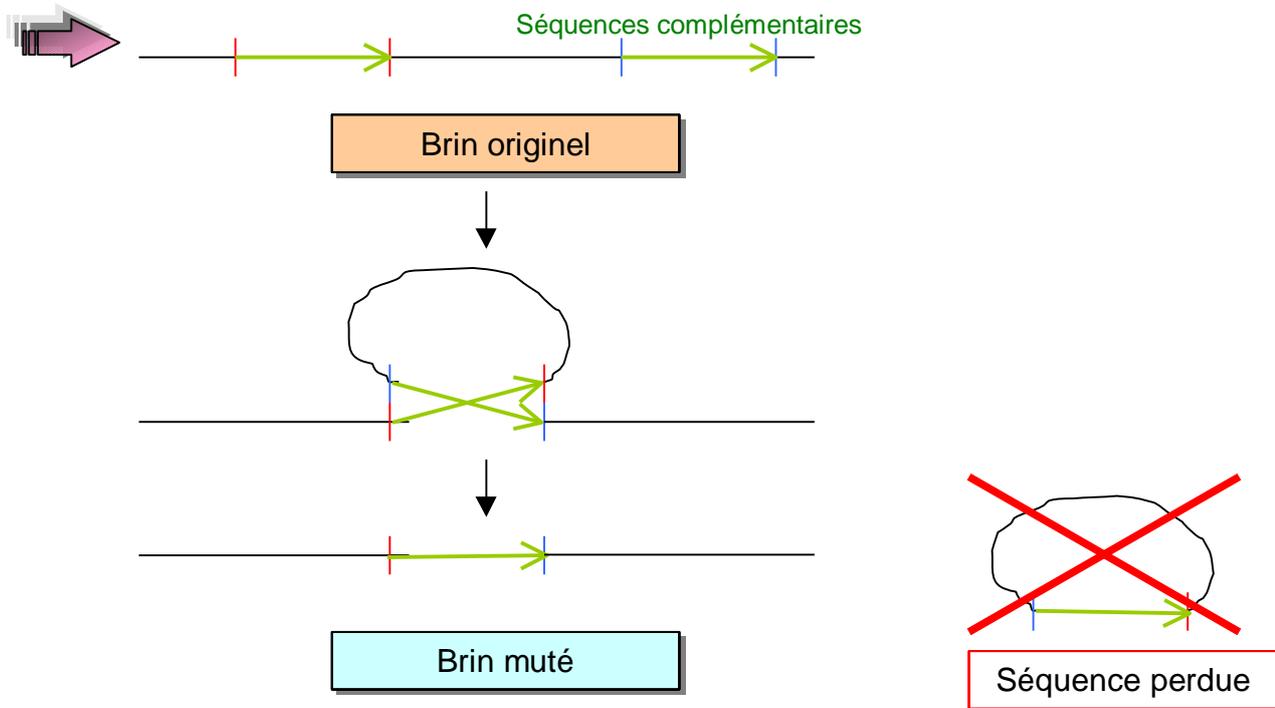


è On obtient alors un brin hétéroduplex. Cependant, il se peut que les appariements ne concordent pas parfaitement, on parle alors de mésappariements.

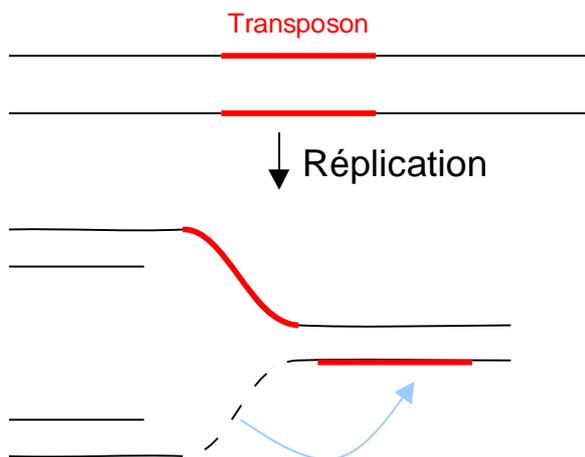
Une réparation se produit alors qui peut conduire soit au brin originel, soit à sa forme mutée.



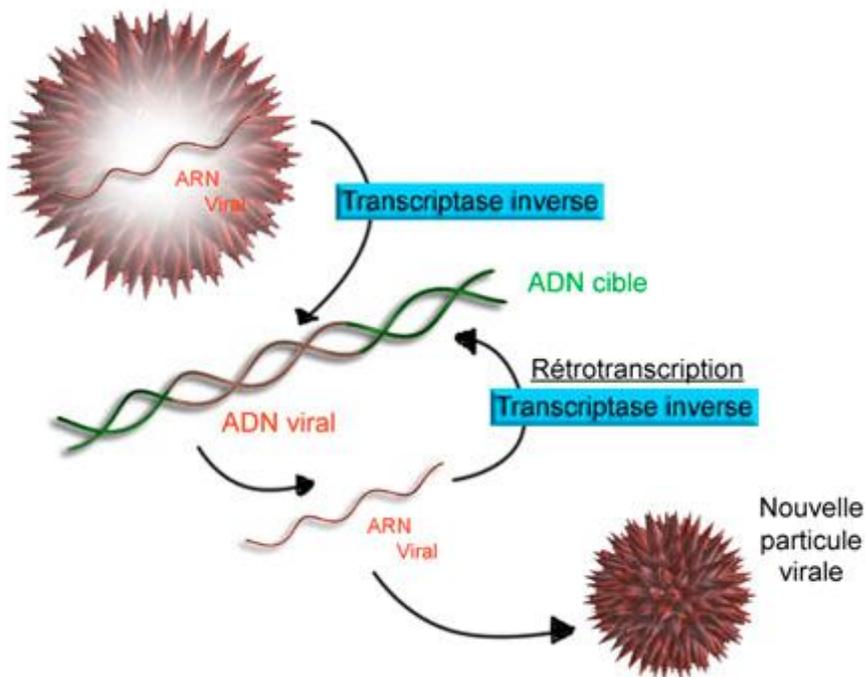
q Autres recombinaisons :



q Transposition



q Rétrotransposition :

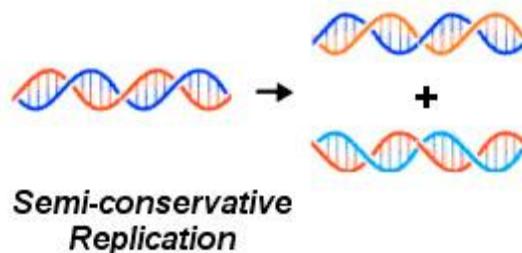


è Ces transpositions peuvent parfois activer ou désactiver un gène lorsqu'elles s'insèrent entre le promoteur et le début du gène.

II_ La réplication de l'ADN

A. Réplication semi-conservative

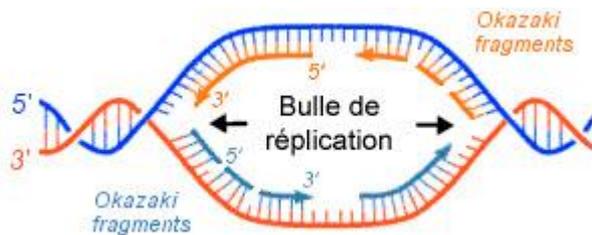
à Pour observer la semi-conservation, on utilise de la thymidine tritiée, qui, une fois insérée dans le génome, va permettre d'observer le partage des chromosomes de la cellule mère aux cellules filles.



On observe qu'un brin sur deux est d'origine tandis que l'autre est le brin néoformé.

B. Réplication

Elle s'initialise aux origines de réplication (ORI chez les procaryotes, ARS chez les eucaryotes). L'ADN forme alors une bulle de réplication.

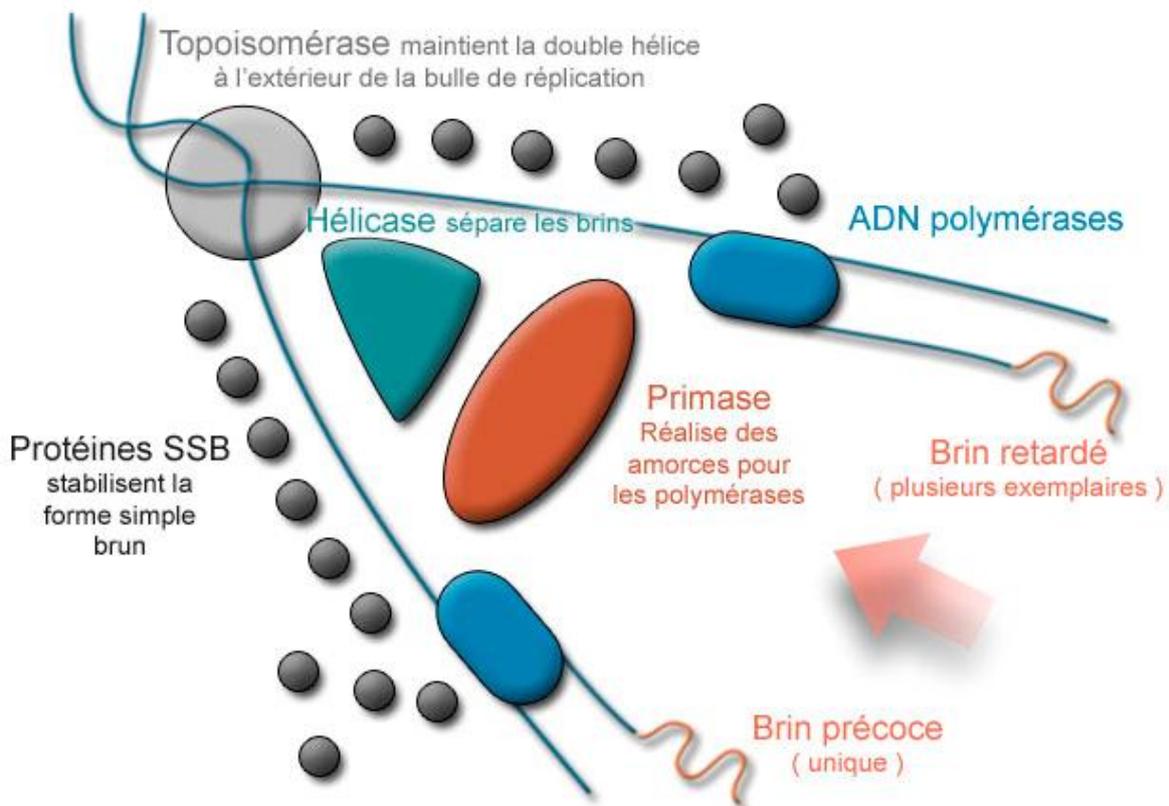


Le mécanisme de réplication, formé d'un complexe pluri-enzymatique appelé réplisome se met en marche.

à L'ADN polymérase est l'enzyme qui permet la synthèse du brin complémentaire. Elle fonctionne en fonction de plusieurs conditions :

- Z L'ADN est sous forme simple brin
- Z Elle a besoin d'une amorce
- Z Toujours de 5' vers 3'

C. Un exemple de réplisome : chez E. Coli



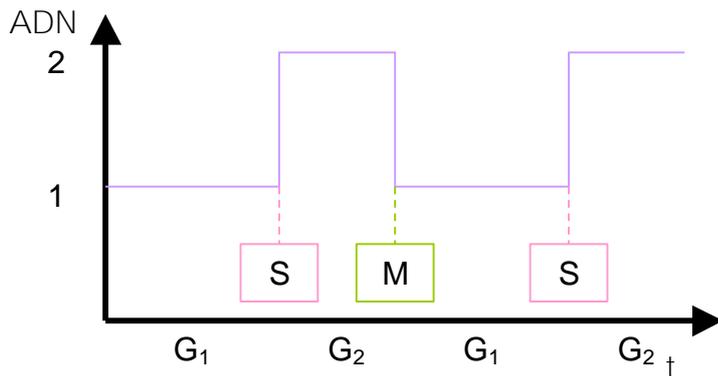
On peut observer que la primase fabrique plusieurs petits ARN complémentaires à la séquence, qui vont servir d'amorces aux ADN polymérases. La synthèse ne se faisant toujours que de 5' en 3', il y a donc un brin qui ne pourra se faire qu'en plusieurs étapes. C'est pourquoi plusieurs fragments seront mis en place le long de ce brin.

Ceux-ci resteront intégrés après la réplication et formeront alors ce que l'on appelle les fragments d'Okazaki. Ils ne seront remplacés que juste après, lors d'un mécanisme de vérification qui les remplacera par des ADN.

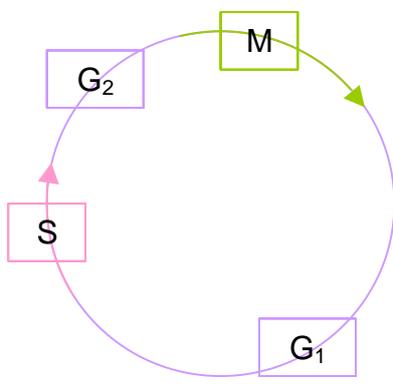
- I Cas des télomères : à chaque réplication, une partie de l'extrémité des chromosomes sans télomères est perdue. On pense que ce mécanisme jouerait un rôle dans le vieillesse cellulaire.
 - q Pour les chromosomes avec télomères, la partie manquante (composée d'une séquence répétée) est recréée par la télomérase.

III Le cycle cellulaire

A. Quantité d'ADN cellulaire

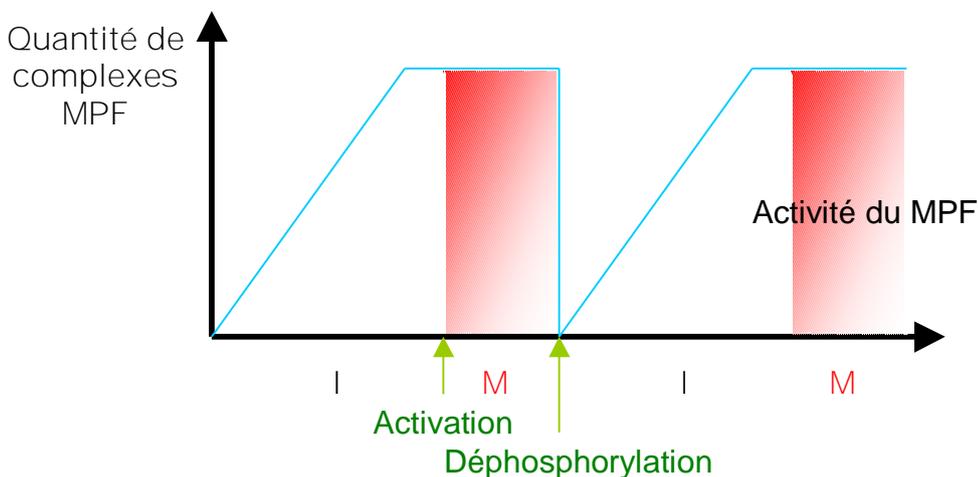


B. Cycle cellulaire

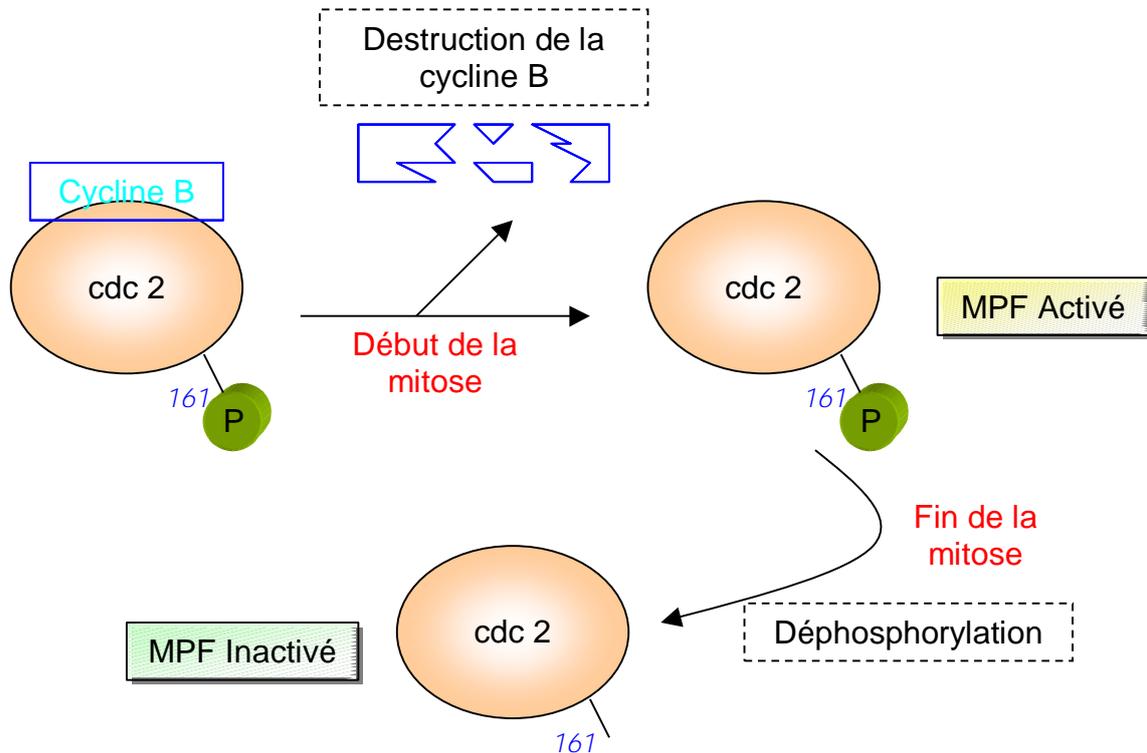


- G₁ Interphase 1 : ADN décondensé avec un seul chromatide pour chaque chromosome
- S Phase S : Phase de réplication de l'ADN
- G₂ Interphase 2 : ADN condensé avec des chromosomes à deux chromatides
- M Mitose : Division cellulaire

C. Le MPF : M-Phase Promoting Factor



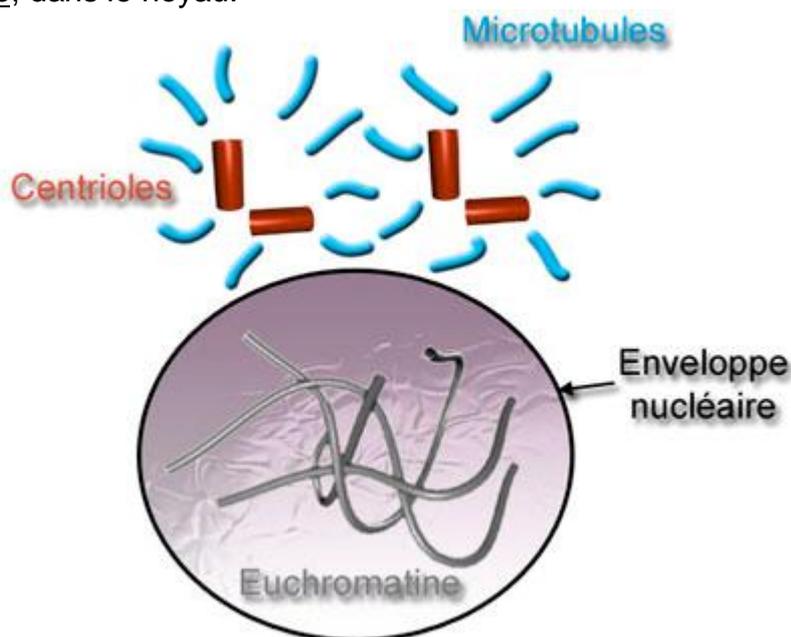
Le MPF est un complexe protéique qui subit des modifications post-traductionnelles avant et après la mitose afin de respectivement l'activer puis le désactiver.



IV La mitose

à Seulement chez les eucaryotes

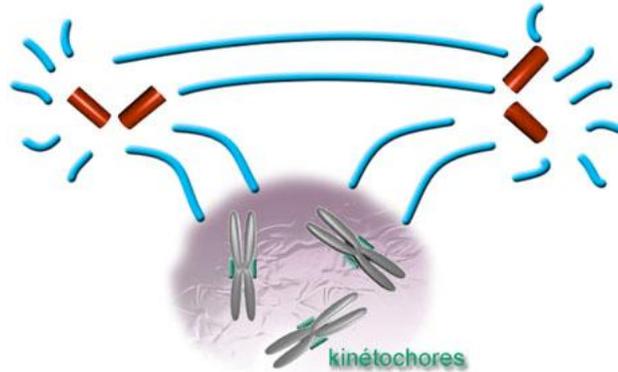
Celle-ci a lieu lorsque la phase S de réplication est terminée. Le centriole s'est donc répliqué et l'ADN est lui aussi en double exemplaire, sous forme d'euchromatine, dans le noyau.



A. Étapes de la mitose

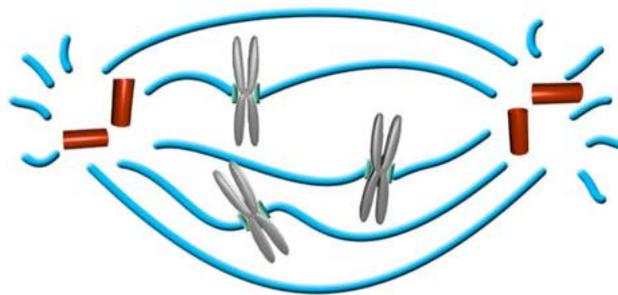
Prophase :

- q Organisation de l'hétérochromatine en chromosomes
- q Association de kinétochores (complexes protéiques) aux centromères des chromosomes
- q Organisation des microtubules
- q Début de la destruction du noyau



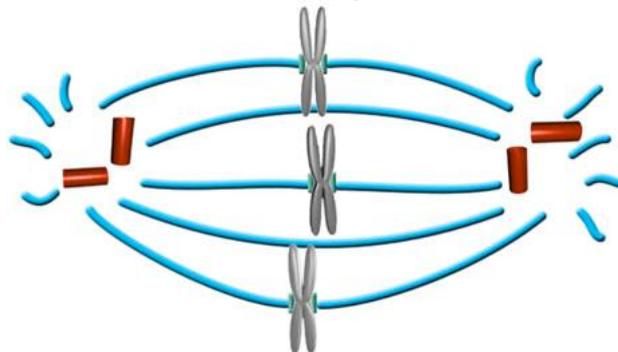
Prométaphase :

- q L'enveloppe nucléaire disparaît
- q Les microtubules forment le réseau mitotique
- q Les kinétochores associent un microtubule de chaque centriole à chacun des côtés des centromères.



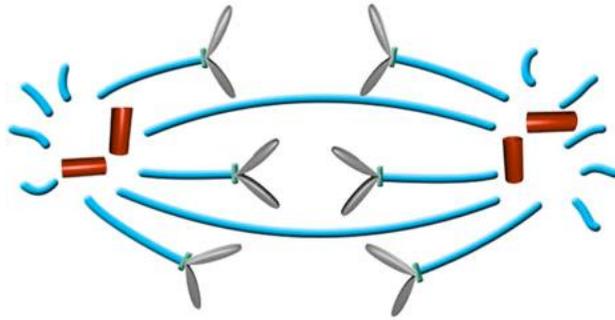
Métaphase :

- q Organisation des chromosomes "à l'équateur"



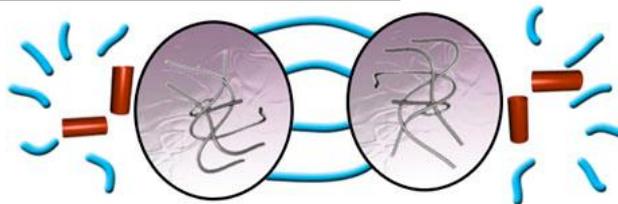
Anaphase :

- q Déplacement des chromatides de chaque côté de la cellule



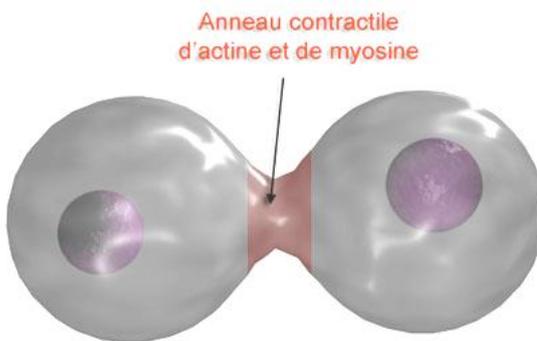
| Télophase :

- q Reconstruction des noyaux
- q Début de transformation en euchromatine

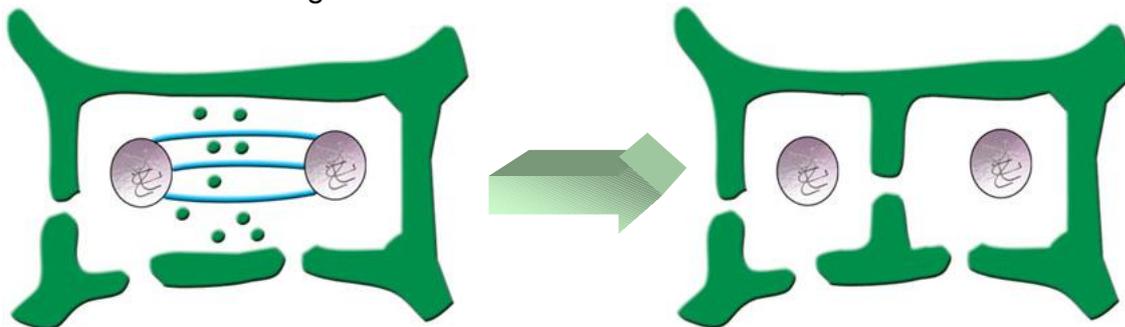


| Cytodiérèse :

à Chez les animaux :



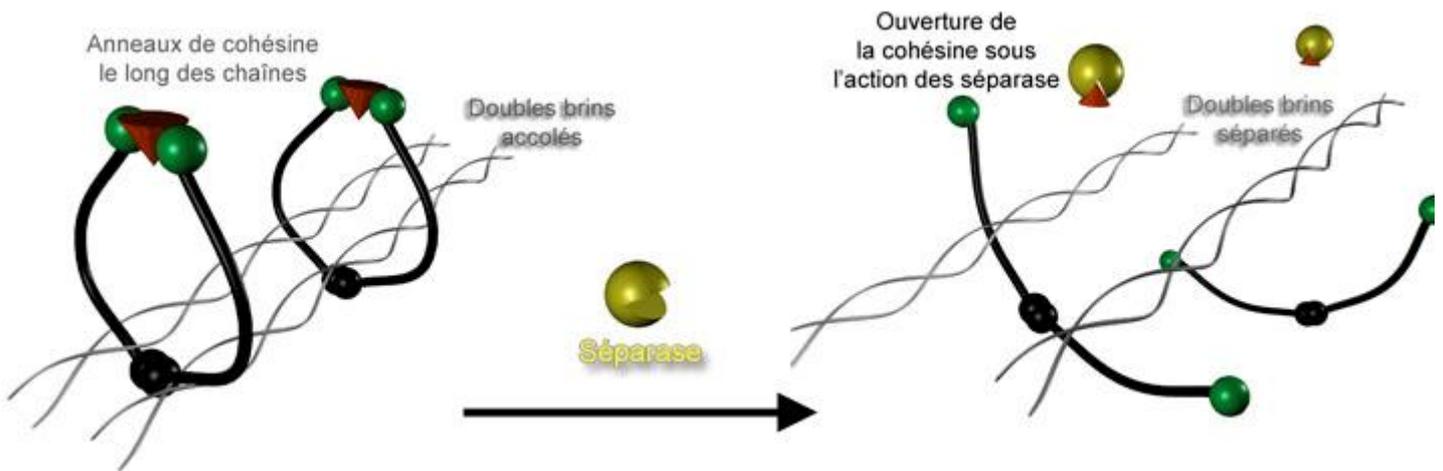
à Chez les végétaux :



B. Cohésines et séparase

Lors de la phase S, des anneaux de cohésine se placent autour de l'ADN. La séparation des deux doubles brins ne peut se faire que si la cohésine s'ouvre, ceci grâce à la séparase.

è Celle-ci agit pendant la prophase, sauf au niveau de centromères qui restent liés jusqu'à l'anaphase.



C. Enveloppe nucléaire

Les lamines permettent de lier l'euchromatine à l'intérieur de l'enveloppe nucléaire, mais aussi, maintiennent la structure de celle-ci.

à Lors de la prométaphase, le complexe MPF est activé et celui-ci va dépolymériser les lamines. Le noyau éclate et l'ADN se transforme en euchromatine.

à Pendant la télophase, le MPF est inactivé. Les lamines se reforment et se lient de nouveau à l'ADN tout en refermant le noyau.

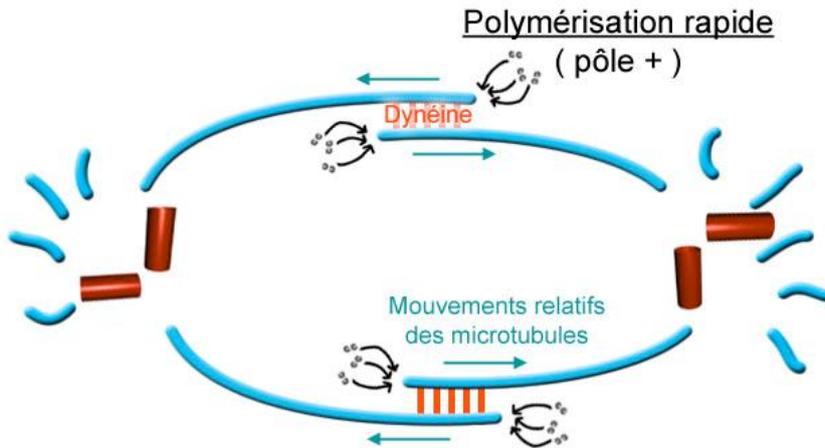
D. Le fuseau mitotique et les kinétochores

Les microtubules sont des polymères de tubulines ($\mathbb{N}+0$).



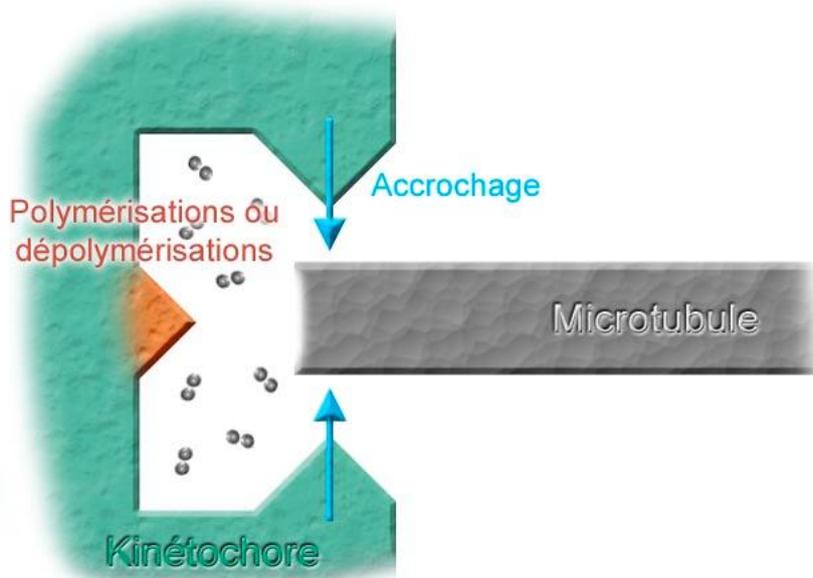
On appelle microtubules polaires, ceux qui lient uniquement les centrioles entre eux. Ce sont eux qui sont responsables de l'éloignement des centrioles grâce à un mécanisme de glissement aidé par une polymérisation active au bout des microtubules.

| Schéma du mécanisme d'écartement des centrioles :

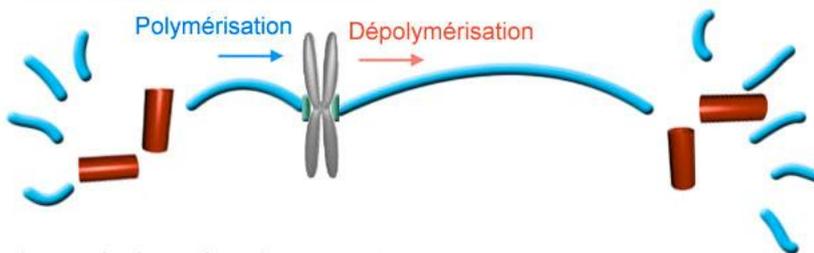


Les autres microtubules attachés aux kinétochores doivent quant à s'allonger ou se rétrécir afin de placer le chromosome au centre, puis tirer chaque chromatide vers un centriole. Ceci s'organise au niveau des kinétochores où vont s'alterner polymérisations et dépolymérisations du microtubule.

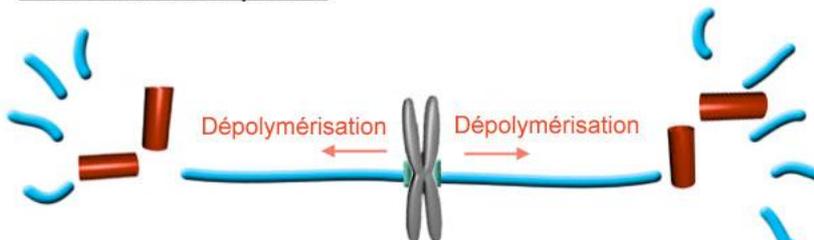
| Schémas du mécanisme de déplacement des chromosomes :



Lors de la prométaphase



Lors de la métaphase

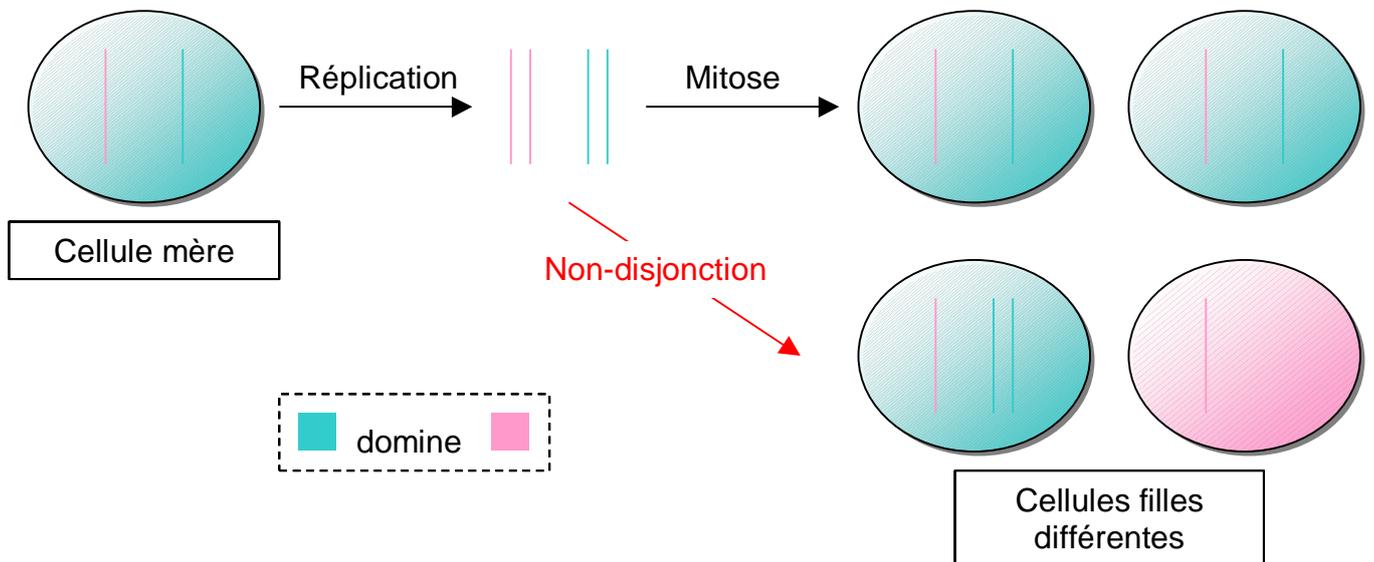


E. Ségrégation mitotique

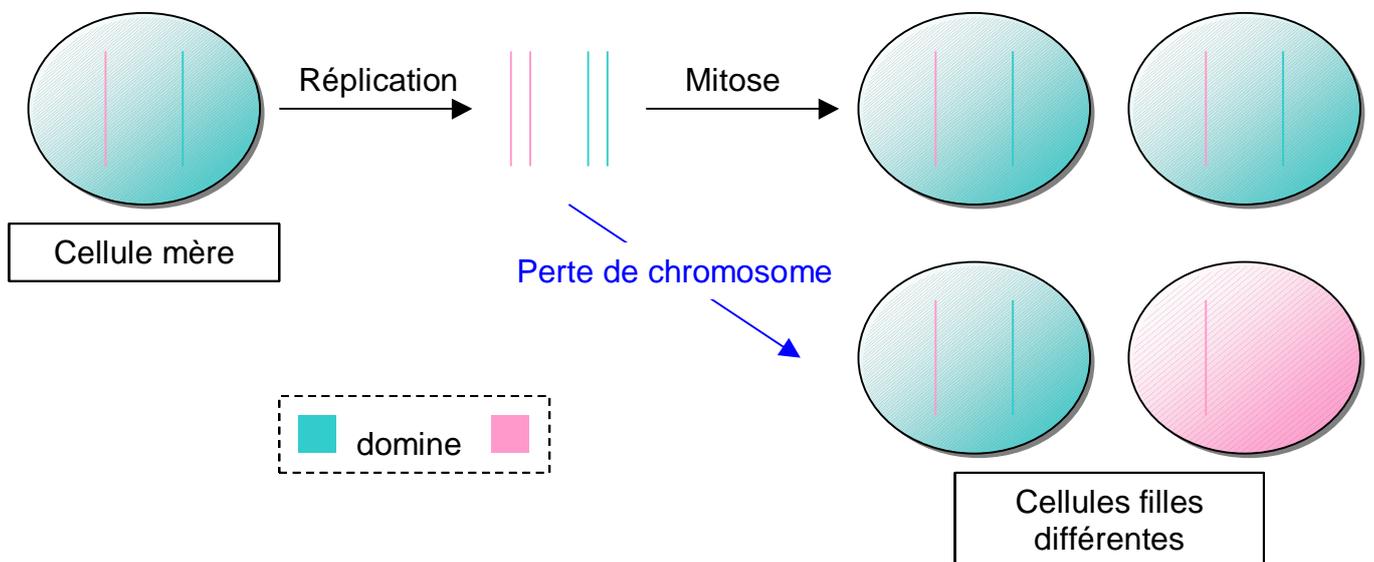
à C'est un phénomène rare.

Lorsque qu'une ségrégation mitotique a lieu, la mitose d'une cellule hétérozygote donne deux cellules de génotypes différents.

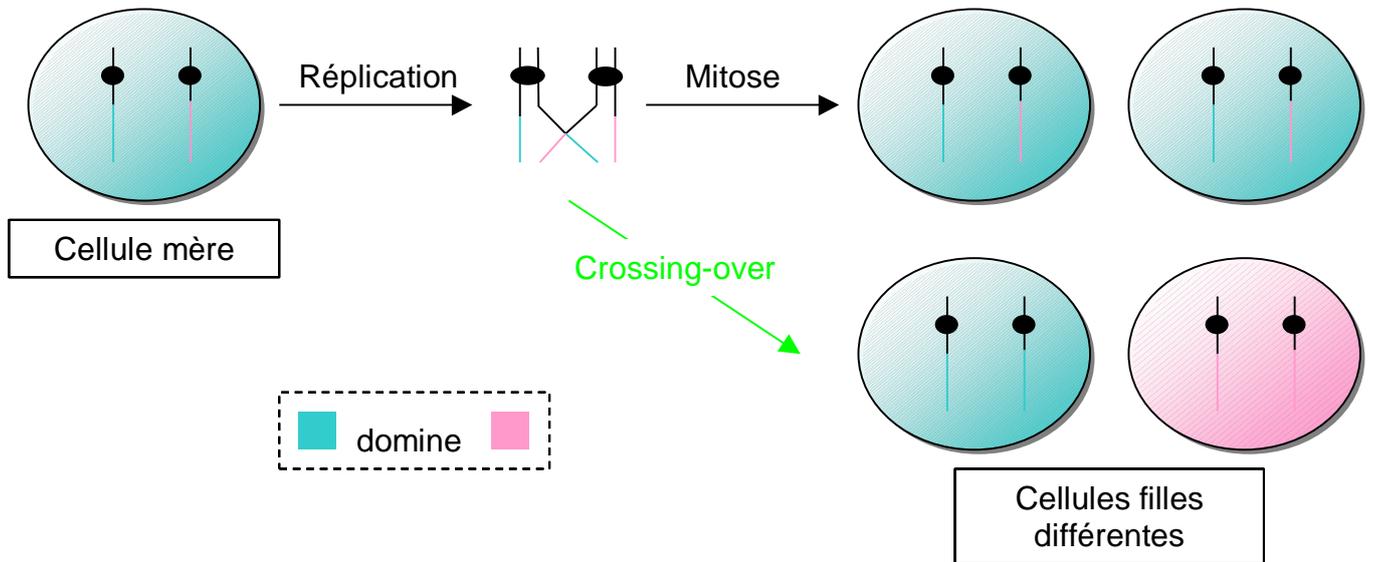
q Non-disjonction : non séparation des centromères lors de l'anaphase



q Perte de chromosome : centromère qui a cassé un kinétochore, par exemple



q Recombinaison mitotique : crossing-over lors de la mitose, très rare



Exemple :

Soient deux gènes récessifs sur X :
 - **y** et son allèle mutant dominant +
 - **sn** et son allèle mutant dominant -
y est plus proche du centromère.

On effectue le croisement suivant :

$$? \overset{+}{\underset{sn}{\bar{a}}} / + ; \overset{+}{\underset{sn}{\bar{a}}}] * ? \overset{y}{\underset{-}{\bar{a}}} / Y]$$

$$? \overset{+}{\underset{sn}{\bar{a}}} / y ; -] (+ ; -)$$

à Avec une non-disjonction ou une perte de chromosome :

$$[+ ; \overset{sn}{\bar{a}} / 0] (+ ; \overset{sn}{\bar{a}}) \quad \text{ou} \quad [\overset{y}{\bar{a}} ; - / 0] (\overset{y}{\bar{a}} ; -)$$

à Avec crossing-over :

$$[\overset{y}{\bar{a}} ; \overset{sn}{\bar{a}} / \overset{y}{\bar{a}} ; -] (\overset{y}{\bar{a}} ; -) \quad \text{ou} \quad [\overset{y}{\bar{a}} ; \overset{sn}{\bar{a}} / + ; \overset{sn}{\bar{a}}] (+ ; \overset{sn}{\bar{a}})$$

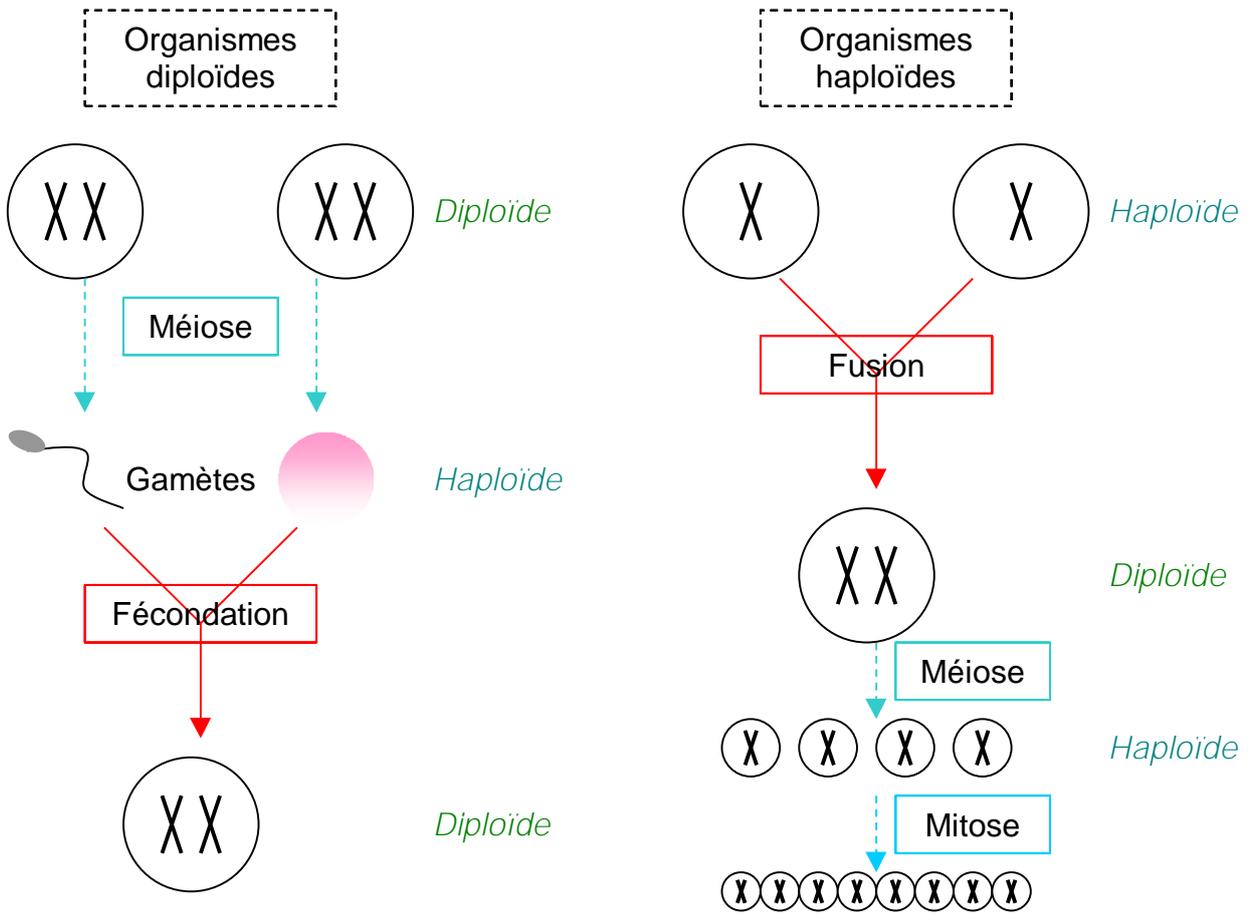
$$\text{ou} \quad [\overset{y}{\bar{a}} ; - / \overset{y}{\bar{a}} ; -] (\overset{y}{\bar{a}} ; -) \quad \text{ou} \quad [+ ; \overset{sn}{\bar{a}} / + ; \overset{sn}{\bar{a}}] (+ ; \overset{sn}{\bar{a}})$$

(on n'a gardé que les résultats intéressants)

V La méiose

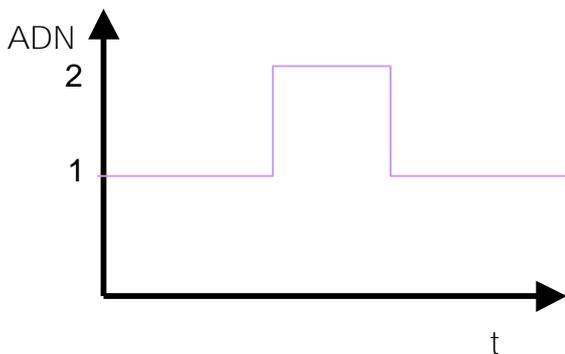
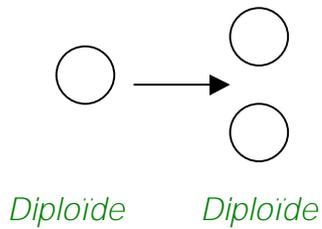
La méiose n'a lieu que chez les eucaryotes et dans les cellules germinales.

A. La méiose chez différents eucaryotes

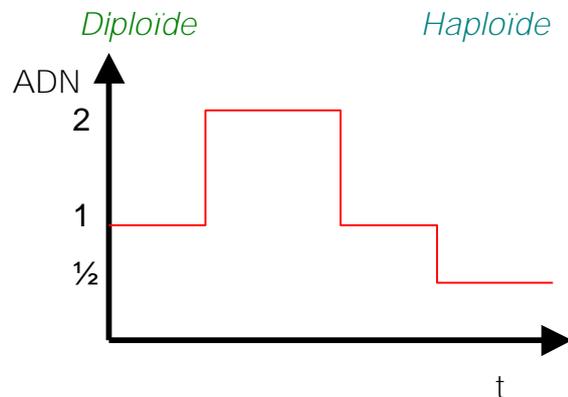
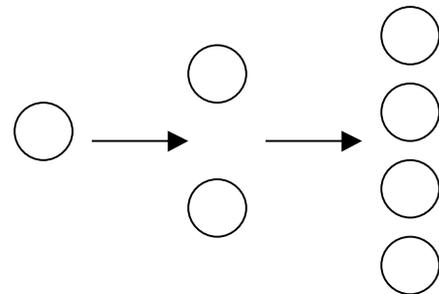


B. Parallèle mitose / méiose

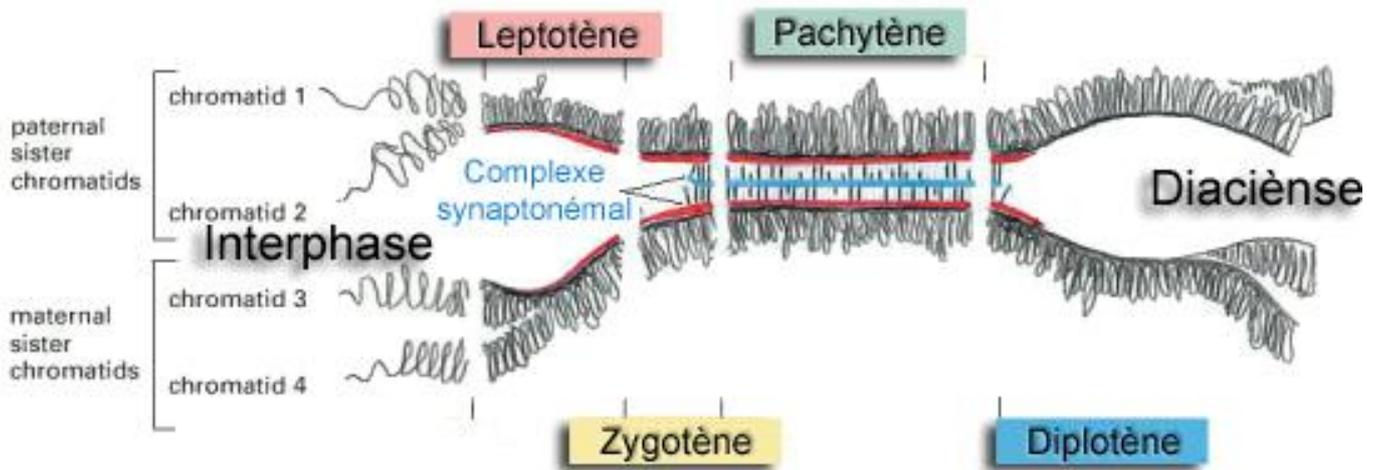
MITOSE



MÉIOSE

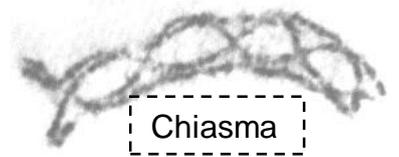


C. La prophase I



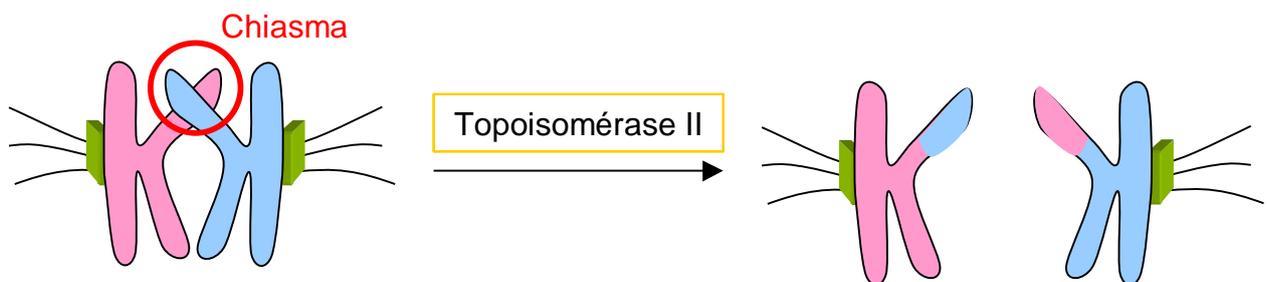
Celle-ci se divise en plusieurs phases :

- q **Leptotène** : Les chromosomes ont été répliqués, il se condensent.
- q **Zygotène** : Les chromosomes homologues s'apparient entre eux, chaque paire formant un synapsis. Ils sont liés par le complexe synaptonémal (= structure protéique en échelle liant les chromosomes). Le phénomène observé donne l'impression d'une fermeture éclair qui se referme.
- q **Pachytène** : Pendant cette période très longue (elle peut durer 3 jours), des chevauchements entre chromosomes analogues ont lieu et c'est là que vont apparaître des nodules de recombinaison. Du matériel génétique est alors échangé par crossing-over.
 - q Les nodules de recombinaison sont des protéines qui assurent l'échange d'informations génétiques entre les chromosomes. On distingue deux types : les précoces (courte durée de vie) et les tardifs (longue durée de vie). De plus, ces nodules sont essentiels à l'appariement des chromosomes homologues. Ils se font en des sites précis.
- q **Diplotène** : Les chromosomes homologues commencent à se séparer, tout en restant liés par les chevauchements précédents en formant des chiasma.
- q **Diacinèse** : Les deux chromosomes s'éloignent de plus en plus, c'est la phase où la chromatine est la plus concentrée.



D. Métaphases

- l Prométaphase I :
 - à Appariement des chromosomes
 - à Deux kinétochores par paire de chromosomes
- l Métaphase I :
Comme la mitose
- l Anaphase I :
 - à Les chiasmata retiennent les chromosomes, que la topoisomérase II va séparer, chaque chromosome emportant une partie de l'autre.



- l Télophase I, cytodiérèse :
Comme la mitose
- à Pas de décondensation de l'ADN

à Peut survenir seulement à la fin de la méiose

l Prophase II :

Comme la mitose

l Métaphase II :

Comme la mitose

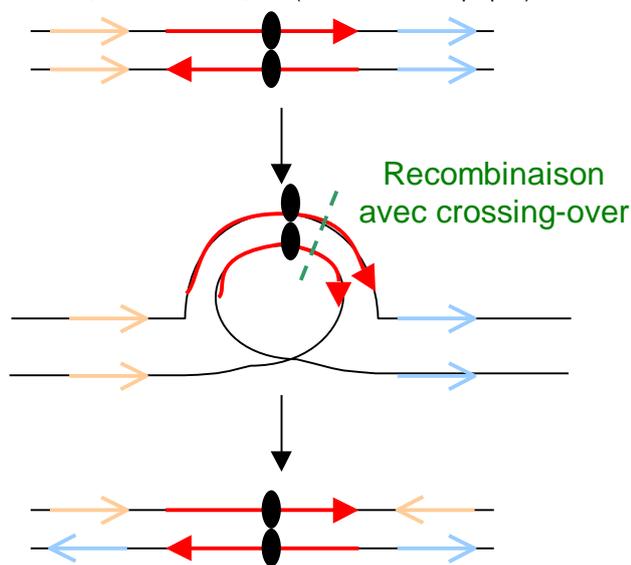
l Anaphase II :

à La séparation des centromères ne se fait qu'après action de la séparase. (en cas de dysfonctionnement, une non-disjonction des caractères conduit à une trisomie)

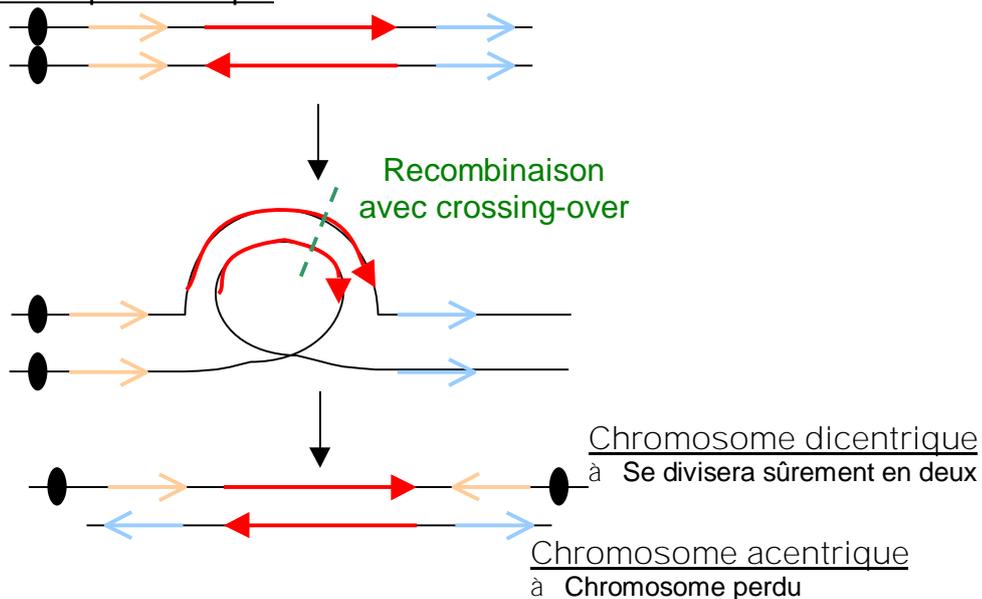
E. Appariement des homologues et recombinaisons

q **Inversions** : l'inversion d'une séquence dans l'un des deux brins peut conduire à des changements de structure qui, associés au mécanisme de crossing-over, induisent de grands changements dans le génome.

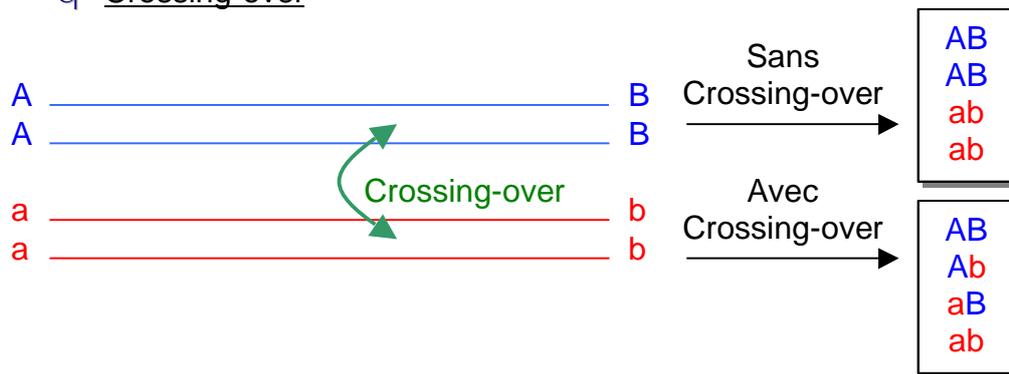
q Inversion paracentrique (= centromère impliqué)



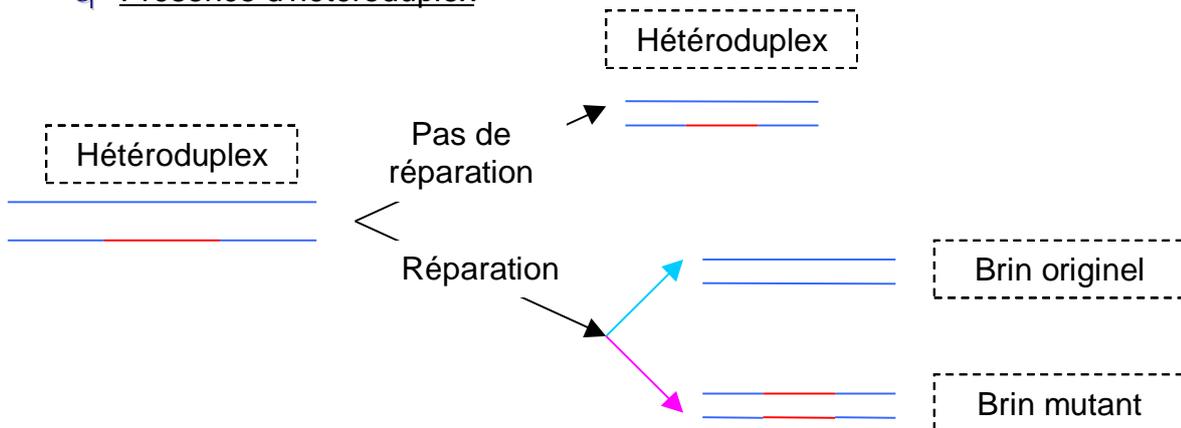
q Inversion péricentrique



- q Recombinaison méïotique : échange d'un brin de la paire homologue
- q Crossing-over



- q Présence d'hétéroduplex



à Lorsque l'hétéroduplexe n'a pas été réparé lors de la méïose, celui-ci est résolu par une duplication du double brin portant l'hétéroduplex, conduisant à deux brins néoformés différents. On parle de ségrégation post-méïotique.

VI_ L'empreinte parentale

Les gènes soumis à empreinte parentale s'expriment différemment selon qu'ils viennent de la mère ou du père. Ainsi, pour un même gène donné d'un même chromosome, celui s'exprimera ou ne s'exprimera pas s'il a été transmis par le père ou la mère.

L'empreinte parentale est imprimée lors de la gamétogénèse. Elle touche des gènes précis de chromosomes précis. Ceux-ci possèdent un site de reconnaissance du marquage qui va désigner le gène qui sera ou ne sera pas activé ou désactivé.