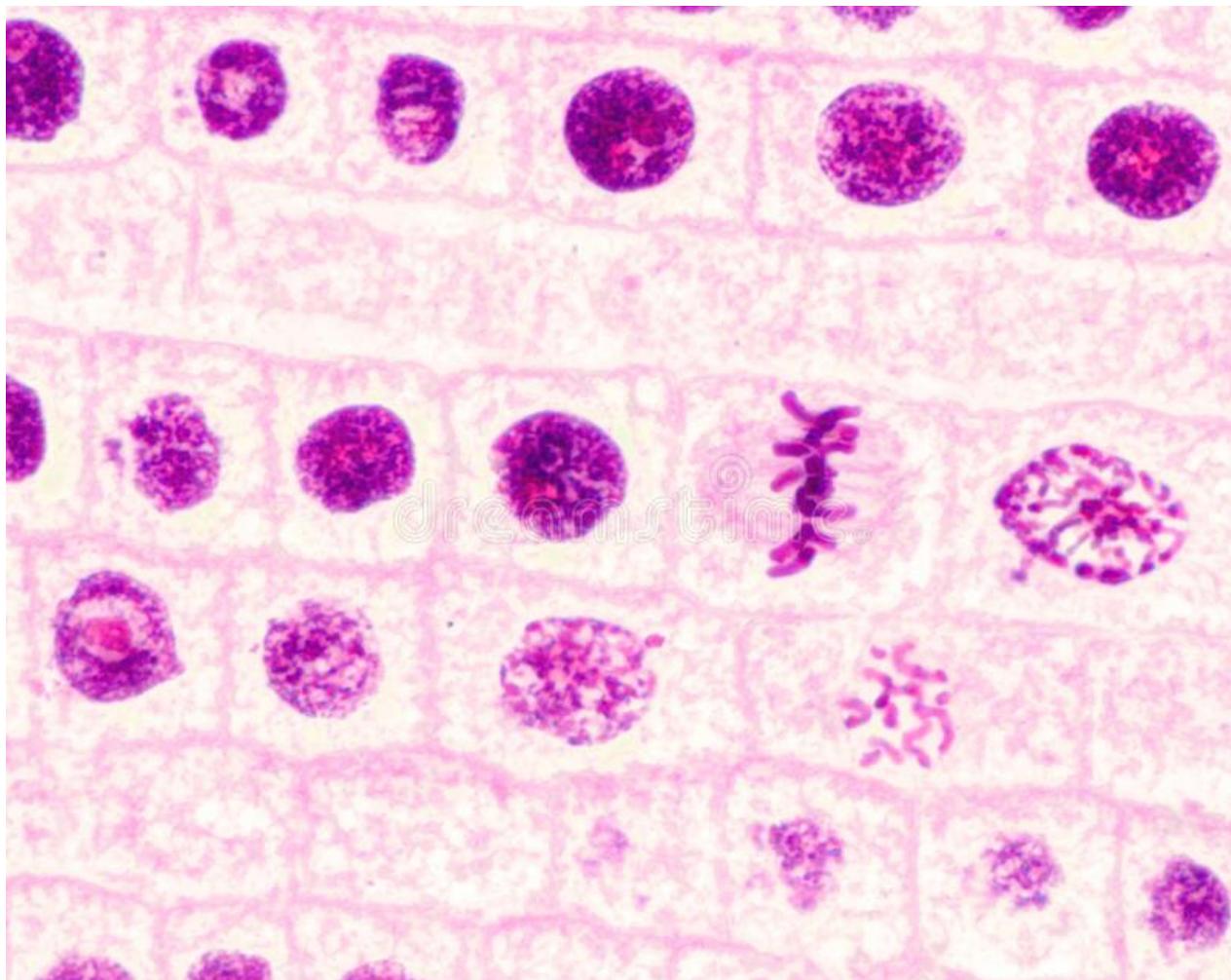


Cours 1 : Mitose et Méiose



1. Les deux types de divisions cellulaires

1. La Mitose

* permet d'obtenir à partir d'une cellule mère, deux cellules filles diploïdes avec $2n$ chromosomes identiques à la cellule mère. Cela implique la transformation d'une cellule $2n$ K à deux cellules $2n$ K avec le passage par une phase de synthèse à $4n$ K.

* seulement pour les **cellules somatiques**.

* **1 division** cellulaire avec 4 étapes : Prophase, Métaphase, Anaphase, Télaphase. Séparation des chromatides de chaque chromosome double.

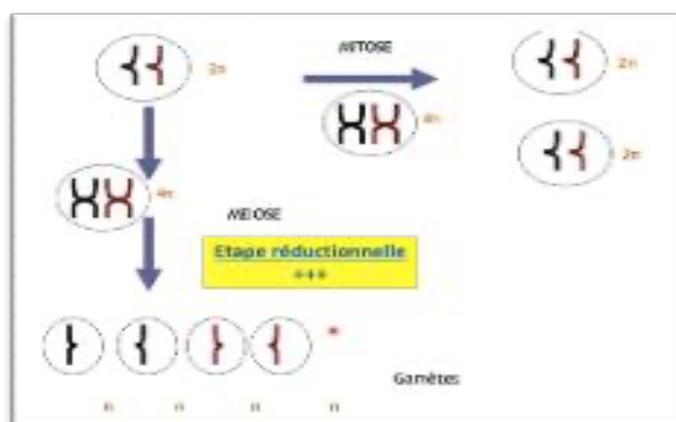
2. La Méiose

* permet d'obtenir des cellules sexuelles : **les gamètes qui sont haploïdes avec n K**. Il y aura une phase de synthèse à $4n$ K puis une division réductionnelle afin d'avoir **4 cellules à n K**

* concerne les **cellules germinales**.

* **2 divisions** cellulaires successives avec les 4 étapes que nous retrouvons pour la mitose

- séparation des chromosomes homologues puis séparation des chromatides de chaque chromosome double.



I. Mitose et cycle cellulaire

La mitose concerne **toutes les cellules somatiques** (aussi bien végétale qu'animale) et leur permet de se renouveler dans l'organisme. (*Alors en PACES le prof disait que la mitose concernait les cellules somatiques et germinales. En LAS il ne parle que des cellules somatiques !!*)

C'est un phénomène **continu** qui s'inscrit dans le cycle cellulaire. Lorsque la cellule est au stade **G0**, on dit qu'elle est en dehors du cycle, ce qui est très fréquent.

Les cellules vont passer de manière **constante** et **continue** de la phase **G1** (croissance, préparation à la réplication) à la phase **S** (synthèse de l'ADN), puis à la phase **G2** (préparation de la mitose), et enfin la phase **M** (division cellulaire).

Après avoir subi la mitose,

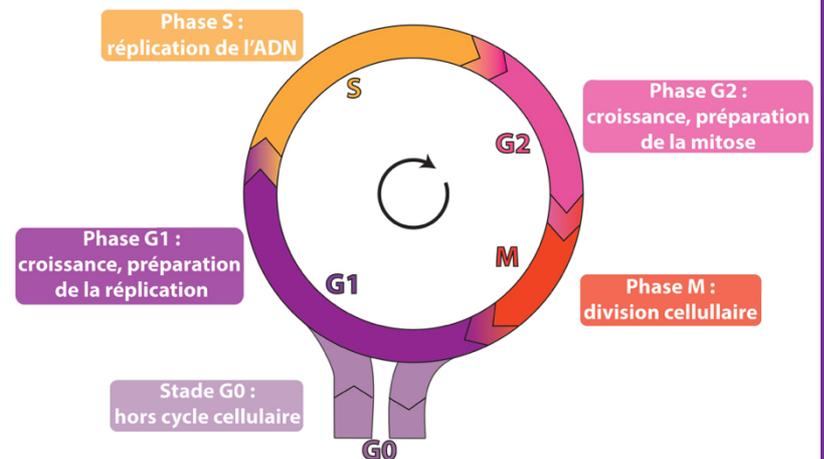
la cellule mère va donner deux cellules filles (identiques la cellule mère), qui pourront soit aller vers le stade **G0** (sortie du cycle), soit aller vers le stade **G1** et recommencer.

G1, S et G2 correspondent à l'**interphase** alors que **M** correspond à la **mitose**.

Ces processus sont contrôlés et notamment par des cyclines.

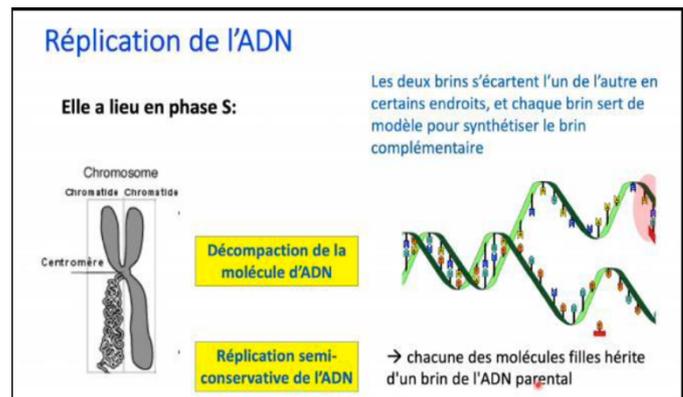
- Pour passer de la phase **G1** à **S** → cyclines **D** et des **Cdk4/6**
- Pour passer en phase **S** → cyclines **E** et **Cdk 2**
- Pour passer de **S** à **G2** → **Cdk 2**
- Le contrôle d'entrée en mitose → cyclines **A** et **B** et de **Cdk 1**.

Les points de restrictions (points R) représentent une des étapes les plus importantes du cycle. Au-delà, une cellule ne peut plus revenir en arrière.



La **phase S** est très importante car c'est à ce moment qu'a lieu la **réplication de l'ADN**. A partir des 46 chromosomes à 1 chromatide il va falloir passer à 2 chromatides afin qu'ils puissent être dupliqués et séparés pendant la mitose. Afin de répliquer l'ADN il est nécessaire

que ce dernier soit **décompacté** ++(phénomène de décompaction de l'ADN) pour s'insérer dans la machine répliquative : les 2 brins de l'ADN vont s'écarter en certains endroits et chaque brin parental va servir de modèle pour synthétiser les brins d'ADN complémentaires appelés ADNc. Cette réplication est considérée comme « **semi-conservative** » (Lors des réponses du prof de l'année dernière, ce dernier a dit que la réplication est conservative. On trouve ça un peu bizarre et on reposera la question cette année) car chaque molécule fille va hériter d'un brin de l'ADN parental et elle n'aura pas les 2 brins de l'ADN parental. (Vous verrez bien tout ça en biomol)



II. Les étapes de la mitose

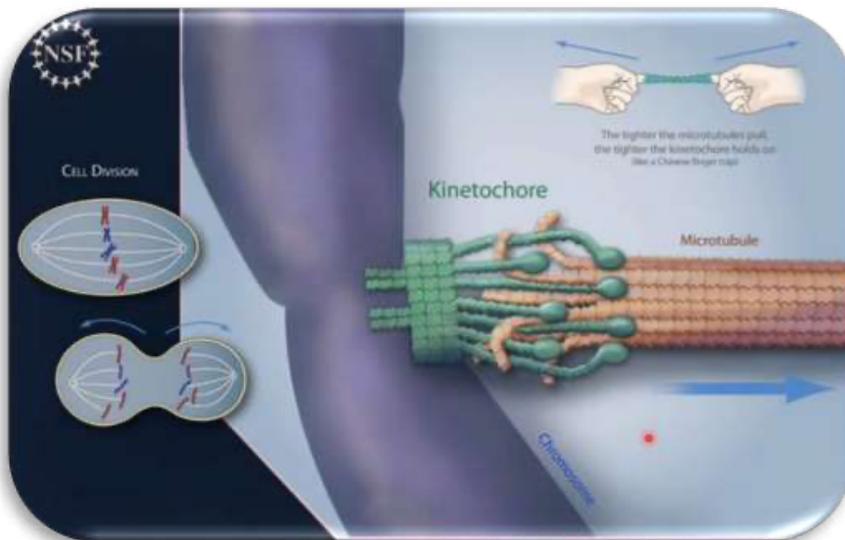
4 ETAPES:

PROPHASE/METAPHASE/ANAPHASE/TELOPHASE ++++

(En latin "pro" signifie « avant, devant » donc *prophase* en premier)

- **PROPHASE** : Il apparaît un aster qui correspond à la formation du centrosome. Les molécules d'ADN vont se condenser sous la forme de K avec 2 chromatides (issues de la réplication de l'ADN)

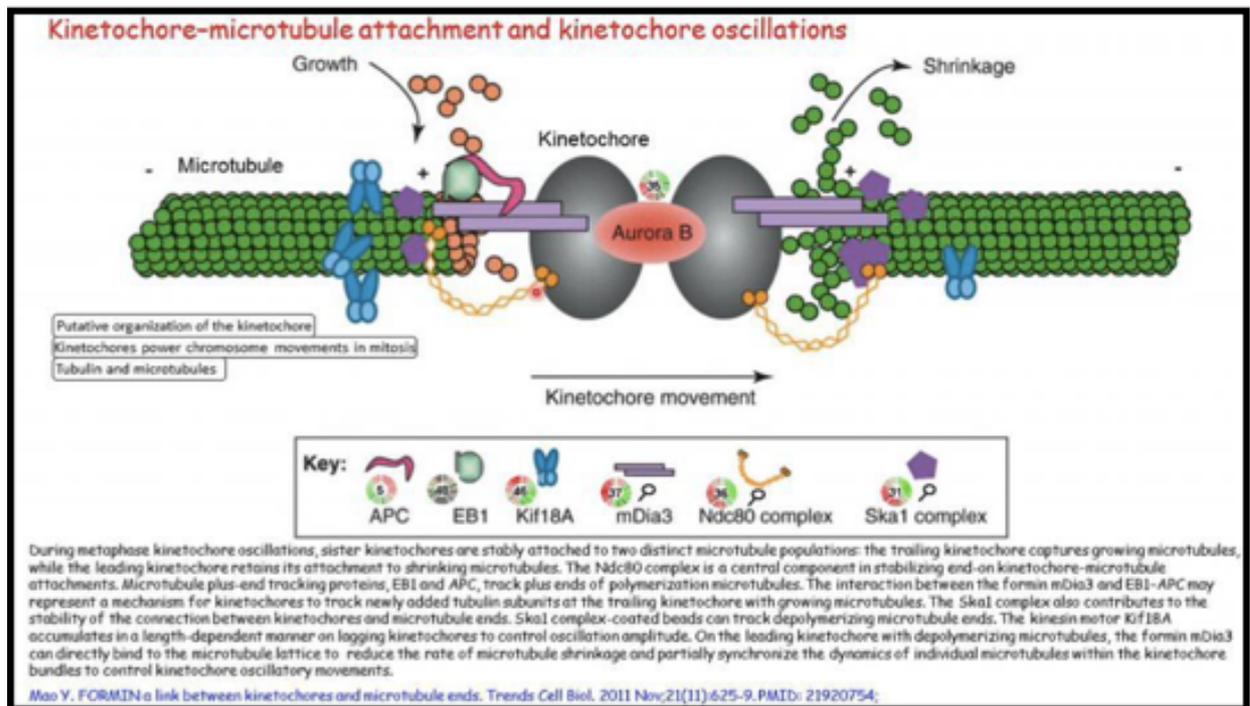
Photos des phases de la mitose	Schéma d'interprétation cellule à $2n=4$ 2 couples d'allèles (A/a et B/b)	Commentaire sur chaque phase de la mitose
		<p>Membrane cellulaire</p> <p>Prophase : Condensation des molécules d'ADN sous forme de chromosomes à 2 chromatides</p> <p>Membrane nucléaire</p>
		<p>Métaphase :</p> <p>Alignement des chromosomes à 2 chromatides sur le plan équatorial de la cellule</p>



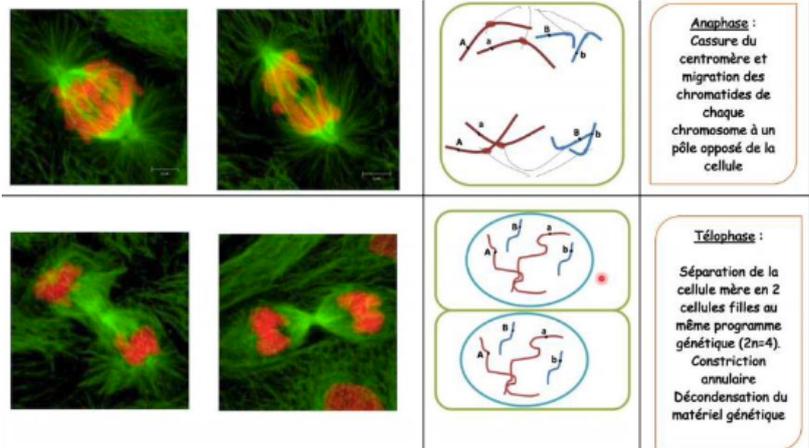
METAPHASE : Les K vont se répartir **sur la plaque équatoriale** et vont venir de manière bien équilibrée **au centre du fuseau mitotique**. Les centromères vont guider le positionnement des K sur la plaque équatoriale. Les K sont **attachés par leur centromère via les kinétochores** qui permettent de **rattacher les K au fuseau mitotique constitué de microtubules**.

- **ANAPHASE** : Les kinétochores ont un rôle très important durant cette étape. C'est une sorte de ventouse qui va **s'attacher au niveau du centromère** de chaque K, avec des bras, qui vont s'interconnecter aux faisceaux de microtubules du fuseau mitotique. D'un point de vue moléculaire, cet arrimage va augmenter au long de la mitose, **les protéines d'amarrage augmentent**, avec des ponts supplémentaires, **pour que les kinétochores puissent entraîner une traction sur chaque chromatide**.

Chaque kinétochore va être accroché au centromère, eux même reliés entre eux par la protéine **Aurora**. Le complexe **Ndc80** permet **d'attacher le kinétochores aux filaments de microtubules**. Une autre protéine : **mDia3** permet de **renforcer cet arrimage du kinétochore sur les faisceaux du microtubule**. Progressivement, les microtubules vont tracter le kinétochore ce qui va permettre de séparer les chromatides par leur centromère et de les disperser dans chaque pôle cellulaire.

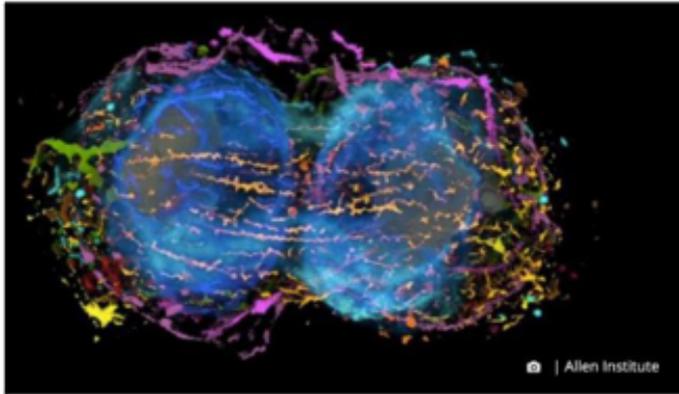


- **TELOPHASE** :
séparation définitive des deux lots de K fils. Il y a la disparition progressive du fuseau mitotique et la constitution de deux pseudos noyaux. Il y a la répartition d'une

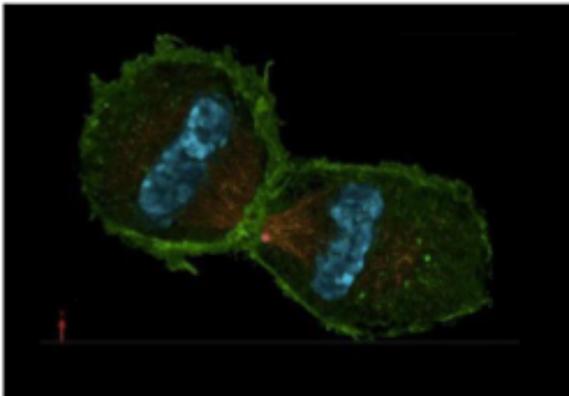


membrane nucléaire et la construction de deux nouvelles cellules. On va avoir temporairement 1 cellule à 2 pseudos noyaux qui va donner 2 cellules filles.

La **cytodiérèse** va complètement séparer les deux cellules filles. Une fois que les deux cellules filles se sont séparées, le matériel génétique va se décondenser et reprendre sa phase de repos en interphase.



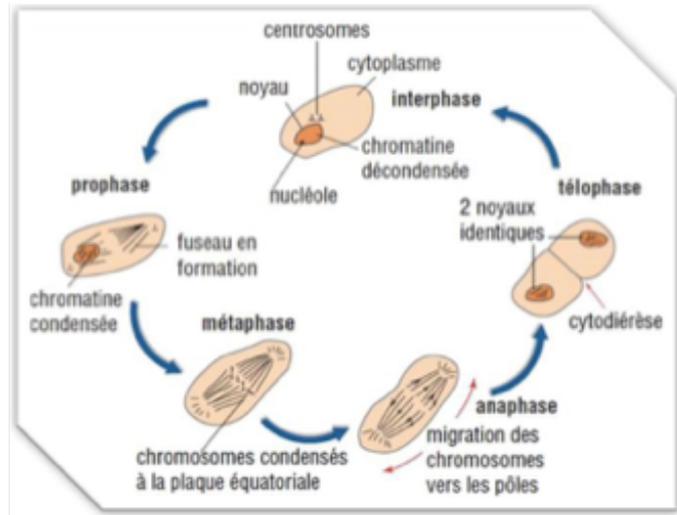
Microscope à balayage 3D, séparation des 2 cellules filles avec un mécanisme péri cellulaire, car tout cela est possible grâce aux forces qui vont se créer sur la membrane plasmique.



*Microscope électronique
Durant la cytotéière on peut apercevoir les résidus du fuseau mitotique.*

Récap quantité d'ADN :

- On part d'une cellule à 46K (=2NK) à 1 chromatide chacun, on a une quantité d'ADN égale à n ADN
- Réplication des K : on obtient une cellule à 46K (2nK) à 2 chromatides chacun (*dans la mitose, la quantité d'ADN dépend du nombre de chromatide de chaque chromosome car le nombre de chromosome reste le même tout le long*)
- Après la mitose : on a deux cellules filles à 46K à 1 chromatide



La Méiose

- Concerne les cellules de la lignée germinale afin d'obtenir les gamètes.
- **2 divisions cellulaires successives**, avec **une seule réplication de l'ADN** qui :
 - *assure le passage d'une cellule diploïde ($2nK$) à 4 cellules haploïdes (nK)
 - ***1 division réductionnelle** et **1 division équationnelle** (mitose simple qui répartit les chromatides entre les cellules filles, divise la quantité d'ADN par 2).

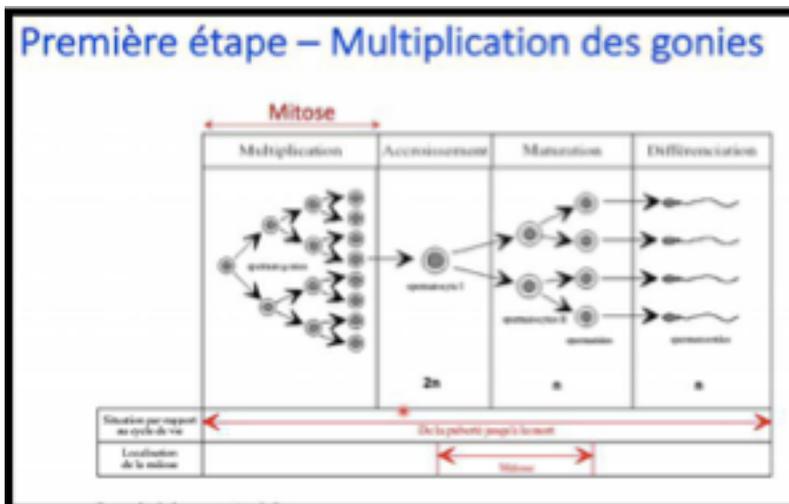
Conséquences :

- Réduction du contenu génétique ($2nK \rightarrow nK$)
- Transmission de l'information génétique
- Brassage de l'information génétique

Vue d'ensemble de la méiose

MEIOSE I → Réductionnelle	MEIOSE II → Équationnelle
<ul style="list-style-type: none"> • Divise par deux le nombre de chromosomes 	<ul style="list-style-type: none"> • Divise par deux la quantité d'ADN
<ul style="list-style-type: none"> • précédée d'une phase S 	<ul style="list-style-type: none"> • Non précédée d'une phase S
<ul style="list-style-type: none"> • Permet de distribuer les chromosomes homologues (répliqués et recombines) entre 2 cellules-filles 	<ul style="list-style-type: none"> • Permet de séparer les chromatides au niveau du centromère (comme une mitose)

Il est souvent difficile de séparer méiose et mitose parce que dans le sexe masculin par exemple la méiose est précédée d'une phase d'amplification du clone de spermatogonie de manière à avoir assez de cellules germinales souches et qu'elles puissent rentrer en méiose. Ces **mitoses** vont être **continues dans le sexe masculin**, alors que le **sexe féminin, elles vont s'arrêter** à un moment donné pendant la vie in utero, ce qui explique le phénomène de ménopause.



La méiose va concerner ces cellules qui sont obtenues après amplification du pool de gonies souches. Les deux mécanismes sont relativement impliqués l'un avec l'autre.

A) LA PROPHASE 1

La prophase 1 est **très longue** +++ et peut durer plusieurs années (*comme dans le sexe féminin par ex ou elle peut durer 50 ans*). Elle est **toujours précédée d'une phase de réplication** de l'ADN. Les 5 stades ont été définis par le caractère condensé ou non des K, ces noms des différentes phases viennent de la description des K qu'on va voir ensuite. Les K sont de plus en plus condensés sur les photos durant les différentes étapes de la prophase 1.

Leptotène (b) → Zygotène (c) → Pachytène (d) → Diplotène (e) → Diacrinèse (f) : début de séparation des K avec une forme qui ressemble à un tournevis cruciforme qu'on appelle **Jonctions de Holiday**.

(Mnemo pour retenir l'ordre des étapes : « LE ZYzy du PACHYderme a des Dimensions DIAboliques »

→ Le centriole va se dupliquer et migrer vers les pôles de la cellule de manière à constituer le fuseau méiotique qui sera indispensable à la séparation des K après la métaphase.

Stade Leptotène

Description de la méiose I

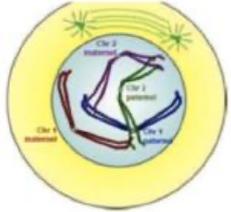
Prophase I

Stade leptotène

Les chromosomes deviennent apparents
 Les chromosomes sont dupliqués sous la forme de filaments irréguliers
 → chaque chromosome a 2 chromatides sœurs (2n ADN, 4n chr.)

Les chromosomes homologues se rapprochent

Duplication et début de migration des centrioles



Stade zygotène

Description de la méiose I

Prophase I

Stade zygotène

Les chromosomes homologues s'apparient = **synapsis**

Début de **formation du complexe synaptonémal**

Migration des centrioles aux pôles opposés de la cellule

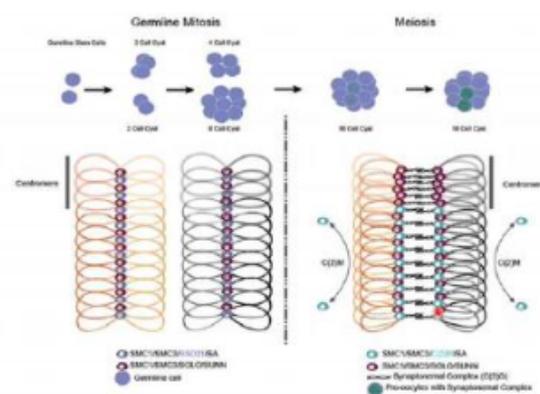


Le **complexe synaptonémal** est un des éléments clé de cette prophase. Effectivement, lorsque vous considérez la mitose vos chromosomes sont dupliqués, alignés, séparés, sans échange chromosomique. **Ceci n'est pas le cas pour la méiose**, ou les **K vont être accolé par le complexe synaptonémal** qui comprend des **protéines de type 1 et de type 3** et des **protéines intermédiaires** qui vont **lier les 2 molécules d'ADN entre elles jusqu'au niveau du centromère** +. Initialement, ce complexe synaptonémal a été représenté sous un format d'échelle avec **un élément protéique central** et **2 éléments protéiques latéraux** avec des barreaux entre eux qui permettent des relier les 2 bous d'ADN despiralés de 2 K homologues.

Cette représentation vient d'une observation de microscopie électronique.

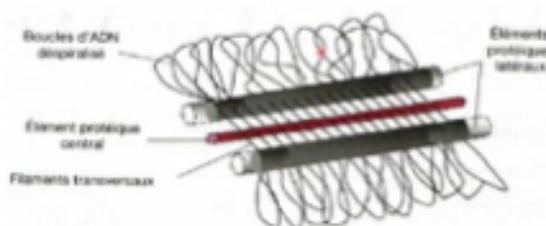
D'un point de vue moléculaire, c'est plus complexe. On retrouve des filaments latéraux qui sont constitués des protéines

Description de la méiose I



Description de la méiose I

Prophase I – Complexe synaptonémal

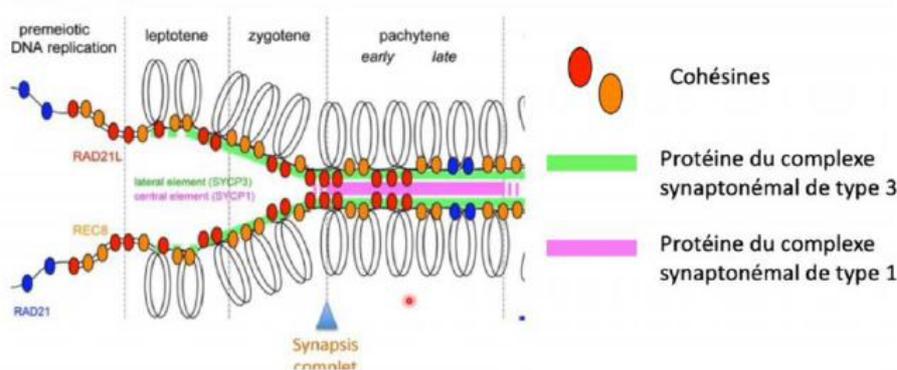


du complexe synaptonémal de type 3 (vert). Ce ne sont pas les seules protéines à enchâsser la boucle d'ADN : Il faut des **cohésines** qui sont représentées par **RAD21L** et **REC8**. Ces dernières vont permettre de **figer la molécule d'ADN dans la protéine de type 3**, aux stades **leptotène et zygotène** ++

Progressivement, d'autres protéines vont s'ajouter comme **RED1** et **HOP1** qui vont venir **s'accrocher sur les éléments latéraux et l'élément central**, ainsi la **cohésion finale** sera assurée par la protéine **ZIP1** (cohésine) qui va faire l'office d'une **fermeture éclair entre les 2 bivalents d'une même paire**. L'élément central est formé par la protéine ZIP1. Ceci aboutit au **stade pachytène** +++ **à un synapsis complet** : les 2 bivalents sont totalement figés l'un à l'autre. Ceci est valable partout **SAUF** pour les chromosomes X et Y chez l'homme, qui eux ne font pas partis du synapsis et qui vont former la **vésicule sexuelle**.

Description de la méiose I

Prophase I – Complexe synaptonémal



Stade pachytène

Description de la méiose I

Prophase I

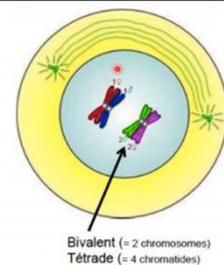
Stade pachytène

Synapsis complet des **bivalents / tétrades**

Vésicule sexuelle chez le mâle (chr. X et Y inactivés)

Complexe synaptonémal sur toute la longueur des chromosomes

Début des **recombinaisons génétiques = crossing-over**

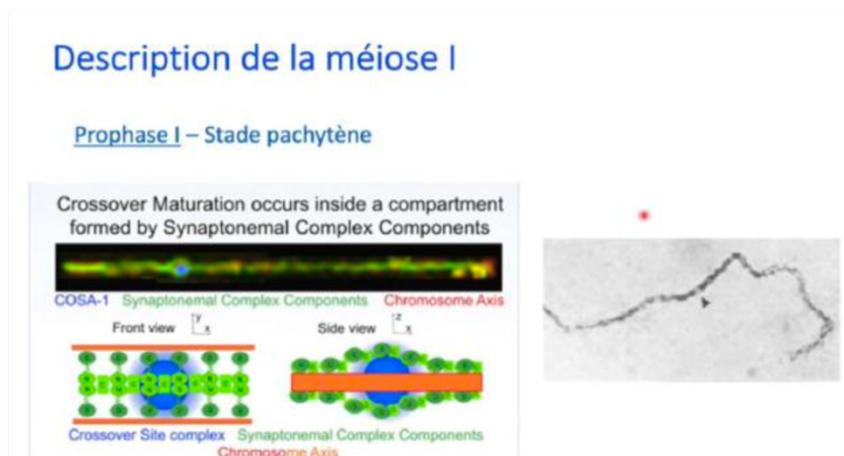
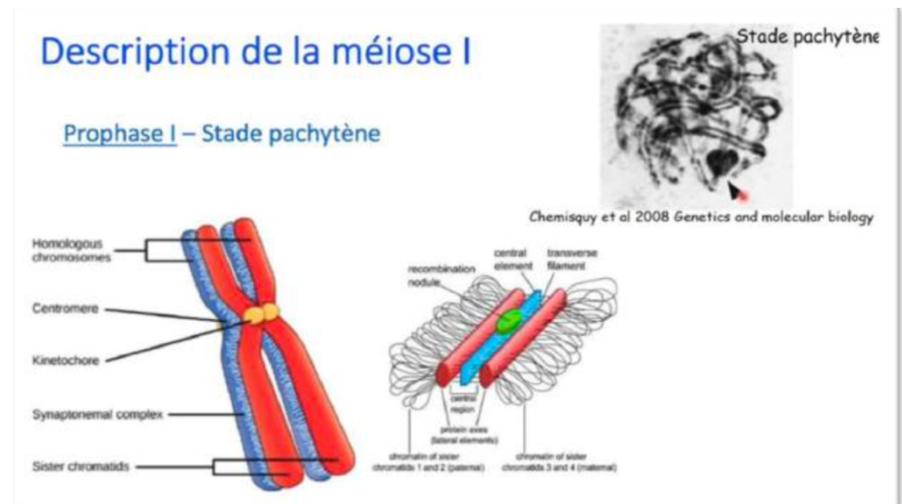


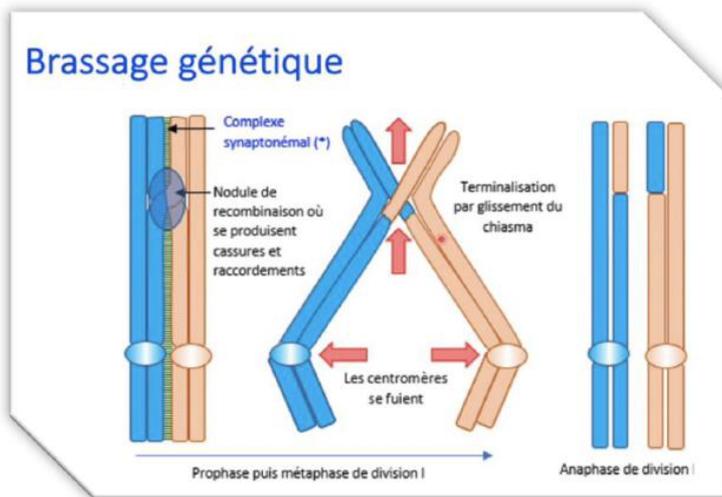
Les K homologues sont figés l'un contre l'autre avec le complexe synaptonémal qui les relie, ainsi que l'élément central, les éléments latéraux et les cohésines qui viennent soutenir l'ensemble.

La **vésicule sexuelle** correspond au **regroupement des gonosomes** dans le sexe masculin uniquement. Aux extrémités des K X et Y il existe des régions qu'on appelle des **régions pseudo-autosomiques** qui doivent être isolées, sinon elles pourraient venir au contact de motifs génétiques qui sont semblables au niveau des autosomes et donc potentiellement entrainer des translocations de K entre les gonosomes et les autosomes, ce qui ne doit pas arriver.

Les gonosomes sont donc isolés dans la vésicule sexuelle, mais ceci n'empêche pas qu'entre eux ils puissent y avoir des échanges de matériels génétiques au niveau des régions pseudo-autosomiques.

C'est pendant le **stade pachytène** qu'ont lieu les **crossing-over** +++ : ils sont le siège de l'échange de matériel génétique et ils sont déterminés par la formation de complexe synaptonémal. Lorsque ce dernier va se former, sur certains endroits, il va y avoir un renflement, par adjonction d'une protéine et c'est ce renflement qui va écarter les bras d'ADN entre eux ce qui va permettre l'échange de matériel génétique.

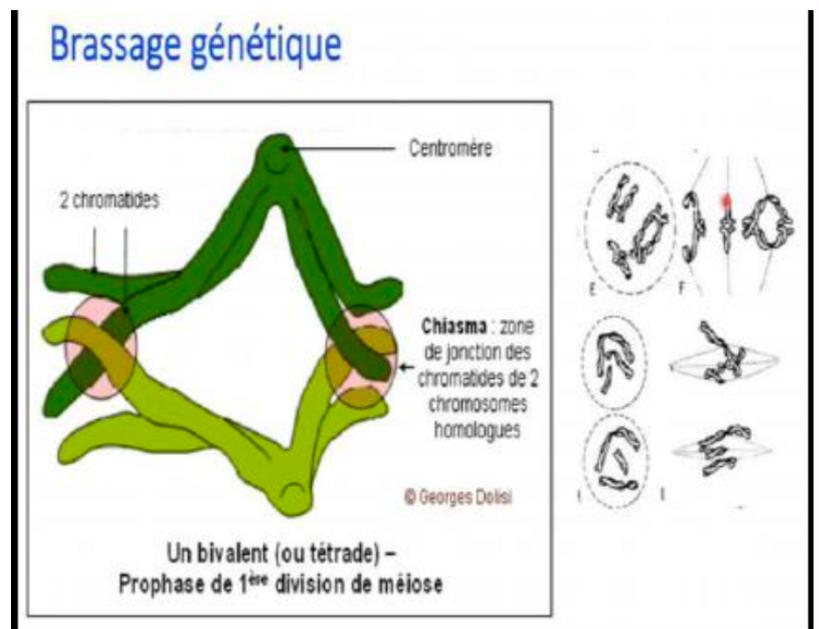




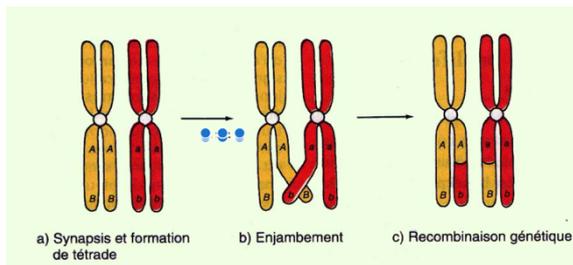
Les crossing-over peuvent se produire **sur plusieurs points des K** et cela va permettre un **brassage génétique**.

On va croiser le matériel en un point et il va s'échanger. Il faut imaginer que ceci se passe en de multiples points des bivalents. *Le prof dit que ça ressemble à des « Nouilles torsadées ».*

Pour que le crossing-over marche, il faut qu'il y ait un nodule de recombinaison et il faut également qu'à un moment les K se séparent totalement pour que le **nodule de recombinaison casse**, ce qui se passera en **métaphase++**. Certains échanges ne se feront pas parce que la solidité du matériel n'est pas complète et le matériel va rester d'un côté.



D'un point de vue moléculaire, ce qui est très important, c'est sa structuration qui permettra l'échange de matériel génétique.



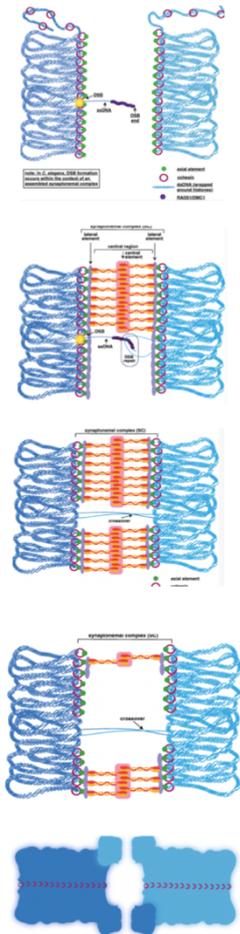
***Leptotène** : Une cassure dans la molécule d'ADN, le morceau va rentrer à l'intérieur du complexe synaptonémal en formation.

***Zygotène** : L'élément latéral du complexe synaptonémal est venu se fixer sur les cohésines, l'élément central se forme et est arrêté par ce bout d'ADN, qui va attraper comme un hameçon une autre boucle d'ADN.

***Pachytène** : le complexe synaptonémal a continué sa formation plus loin de cette boucle, ce qui explique les renflements vus tout à l'heure qui permet l'échange de matériel génétique.

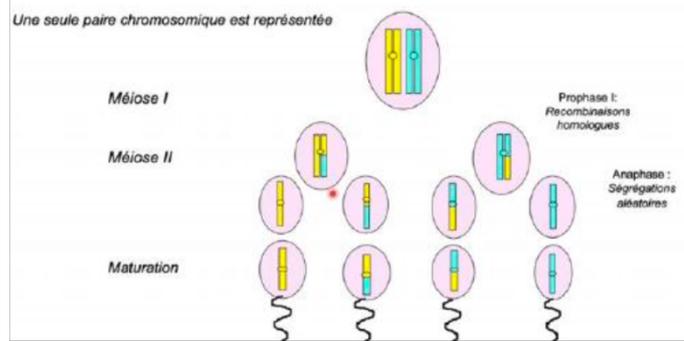
***Diplotène** : Progressivement, les chromosomes vont se séparer par dissociation du complexe, on va tirer, il va y avoir des cassures et le matériel génétique va réintégrer un chromosome différent (pas celui d'origine)

***Diacinèse** : les chromosomes vont commencer à s'écarter, on va voir se former des amas en forme de croix d'aspect cruciforme (=jonction de Holiday). Pour finir on va casser les CO entre les 2K et voir les bouts échangés



Le brassage génétique au sein des cellules germinales est permis par les crossing-over, le mécanisme de l'anaphase : qui va ségréguer de manière aléatoire les K homologues puis les chromatides, ce qui veut dire que l'information génétique va transiter d'une cellule à l'autre.

Brassage génétique - conséquences



Stade Diplotène

Description de la méiose I

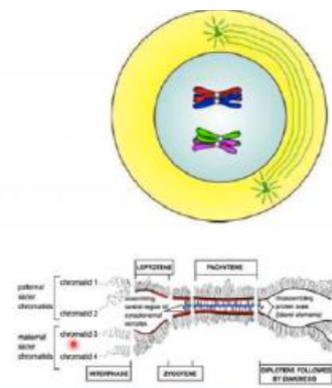
Prophase I

Stade diplotène

Désintégration du complexe synaptonémal
(et de la vésicule sexuelle)

Séparation des chromosomes homologues

Sauf au niveau des chiasmas = support physique du crossing-over



Stade Diacinèse

Les **K** se séparent, **sauf au niveau des chiasmas** puisque c'est là qu'ont eu lieu des **crossing-over** +++ et donc où les molécules d'ADN sont encore liées.

Les centrioles sont arrivées à chaque pôle de la cellule et les fuseaux méiotiques peuvent se mettre en place pour séparer les K homologues.

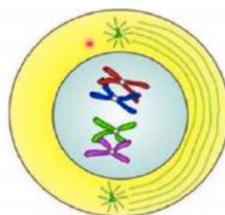
Description de la méiose I

Prophase I

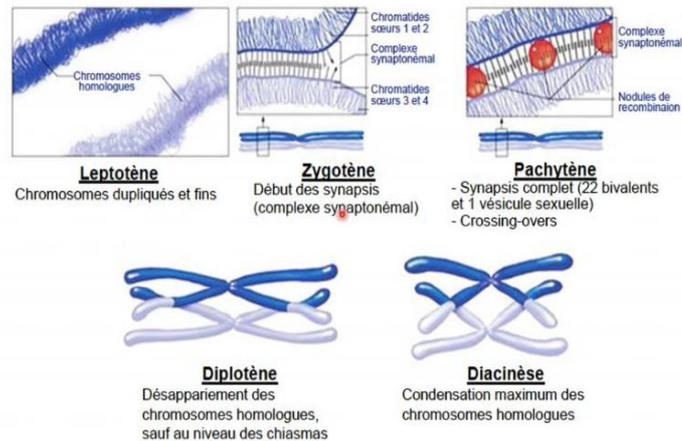
Diacinèse

Condensation maximale des chromosomes
(toujours reliés entre eux par les chiasmas aux extrémités)

Disparition de l'enveloppe nucléaire

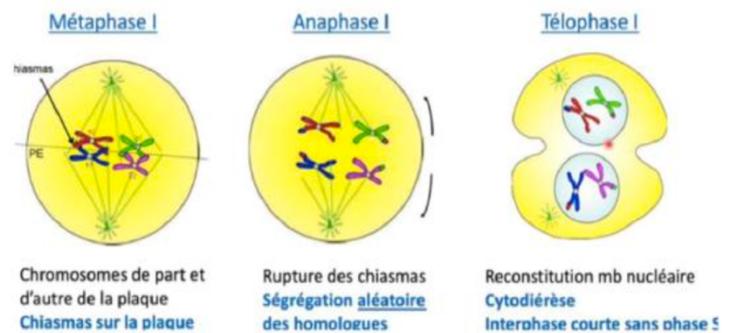


Prophase I - Résumé



Attention Métaphase !!! : Les K sont alignés de part et d'autre de la plaque équatorial et non sur la plaque équatoriale +++ comme dans la mitose. **Ce qui reste sur la plaque sont uniquement les chiasm** (et non les centromères+++). On va retrouver aussi des kinétochores qui vont tracter par les centromères, aussi en anaphase.

Description de la méiose I



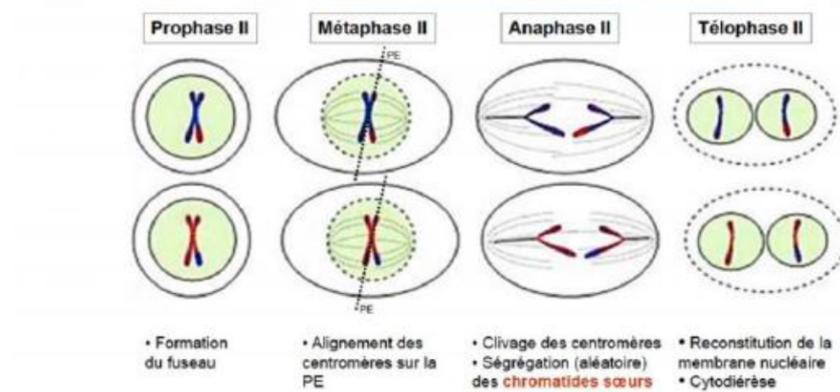
Les cellules après la télophase ont 23K à 2 chromatides. Il va y avoir une interphase courte, sans phase S.

Méiose 2

La prophase 2 est très courte+++

Description de la méiose II

Division équationnelle = « mitose » sans phase rélicative



Différences entre mitose et méiose

La méiose concerne les cellules germinales (les gamètes) et permet de **passer d'une cellule à 46 K à 4 cellules à 23 K**. Il y a tout d'abord une première **division réductionnelle en séparant les K homologues** (sans toucher la quantité d'ADN) et ensuite une **deuxième réduction équationnelle qui va séparer les chromatides sœurs et divise par 2 la quantité d'ADN**.

La méiose peut avoir des erreurs :

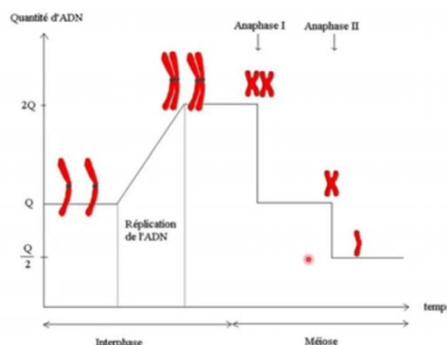
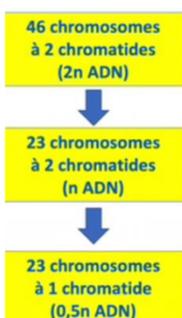
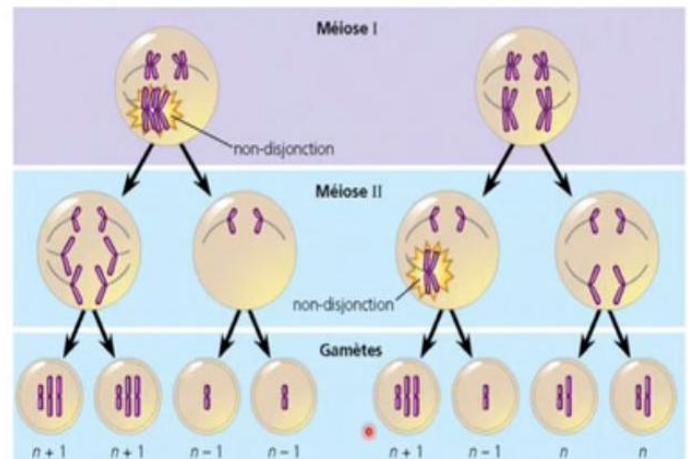
- Au niveau des **crossing-over** : échanges de matériels génétiques aberrants qui peuvent aboutir à des anomalies génétiques graves - Non-disjonction d'un K (première division) ou d'une chromatide (deuxième division) qui peut aboutir à des gamètes aneuploïdes, c'est à dire qui n'ont pas le bon nombre de K.

Les erreurs possibles...

- Soit il y en a un en moins qui rencontre un autre gamète sain à n K, ce qui va donner une monosomie **45 K**, la plus fréquent étant le **syndrome de Turner**

- Soit il y en a un en plus qui rencontre un autre gamète sain à n K, c'est une trisomie **47 K**, le plus souvent **non viable en dehors du syndrome de Klinefelter et de la trisomie 21**.

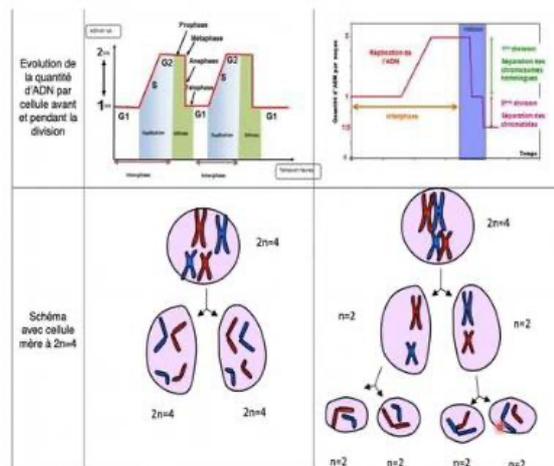
La non disjonction...



Récap quantité d'ADN

- On part d'une cellule mère à 46K a deux chromatides car elle est déjà passée par une phase de réplication → on a donc une **quantité d'ADN = 2n ADN**
- Après la première division de méiose (division réductionnelle : elle réduit le nombre de chromosomes dans la cellule en divisant par deux le matériel génétique : on aboutit à **23 K à 2 chromatides = n ADN**
- Après la seconde division de méiose (= division équationnelle : le nombre de K ne change pas, elle distribue les chromatides dans les cellules filles) : on a **23 K à 1 chromatide = 0.5n ADN**

Comparaison mitose / méiose



MITOSE	MÉIOSE
<ul style="list-style-type: none"> • Concerne les cellules somatiques • Dure quelques heures • Une division nucléaire après une phase S • Une cellule diploïde à 2 cellules diploïdes • Conserve la structure génétique de façon identique 	<ul style="list-style-type: none"> • Concerne les cellules germinales • Dure environ 15 à 25 jours chez l'Homme et plusieurs mois ou années chez la femme • Deux divisions nucléaires après une phase S o Une cellule diploïde à 4 cellules haploïdes • Permet un réarrangement de la structure génétique

Fin