

Introduction

Chaque espèce est caractérisée par une grande stabilité de son génome, le nombre de chromosomes, fixe pour une espèce donnée, est maintenu constant au cours des générations issues de la reproduction. Chez les espèces diploïdes (les cellules possèdent des paires de chromosomes homologues 2n), les cellules de chaque individu proviennent de la division par mitose d'une cellule-œuf (zygote) résultant de la fusion d'un gamète femelle et d'un gamète mâle lors de la fécondation. Les **gamètes** possèdent seulement n chromosomes, ils sont **haploïdes**, contrairement aux cellules **somatiques** qui sont **diploïdes** (2n).

I. Division cellulaire somatique : Le cycle cellulaire des cellules somatiques se décompose de deux phases primordiales : l'interphase et la mitose. La durée d'un cycle cellulaire est variable selon le type de cellule. Chez la plupart des mammifères ce cycle dure entre 10 et 30h.

I.1. Interphase : L'interphase alterne avec la mitose, il s'agit d'une phase longue par rapport à la mitose, elle occupe environ 90% du cycle cellulaire (Fig.01).

A. La phase G1 : C'est le temps entre le moment de la naissance d'une nouvelle cellule et le début de la réplication de l'ADN. C'est une phase de croissance initiale, caractérisée par la synthèse des protéines. La durée de cette phase est variable selon la nature de la cellule. Cette croissance nécessite un apport important de nutriments pour la synthèse d'ADN. Lorsque les facteurs deviennent insuffisants (facteurs de croissance, hormones...), le cycle s'arrête et la cellule entre en phase de repos ou quiescente (phase G0).

B. La phase S : Lorsque la cellule atteint une certaine taille, elle entre en phase G, phase de duplication du matériel génétique.

C. La phase G2 : C'est une phase de contrôle de la réplication de la molécule d'ADN de durée très courte (5 à 6 heures). Pendant cette étape la cellule déclenche le mécanisme de réparation de l'ADN à la fin de la réplication et prépare la division cellulaire. En G2 les cellules contiennent deux fois plus de chromosomes qu'en G1. La phase G2 se termine par l'entrée en mitose.

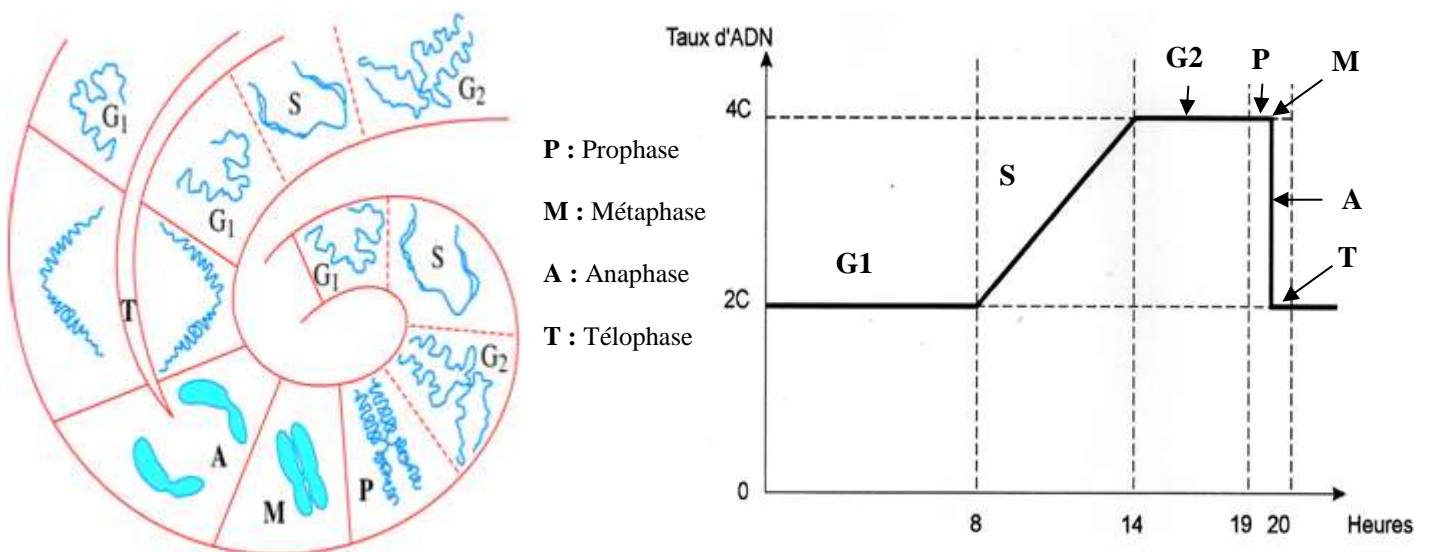


Fig.01 : Evolution de la teneur en ADN dans la cellule au cours de la mitose.

I.2. Mitose

C'est le mécanisme de division qui permet à partir d'une cellule mère d'obtenir deux cellules filles entre elles et possédant les mêmes informations génétiques que la cellule mère. La mitose se caractérise par une faible activité métabolique qui marque la fin d'un cycle cellulaire. A la fin de la division, les cellules filles se retrouvent en phase G1 et un nouveau cycle cellulaire démarre. Durant la mitose, on observe une suite caractéristique d'événements morphologiques, ces événements sont classés en 4 phases : prophase, métaphase, anaphase et télophase.

A. Prophase : La prophase est définie comme le stade le plus précoce de la mitose au cours de laquelle les chromosomes s'individualisent, et par la suite vont s'épaissir et se raccourcir, dont chaque chromosome est constitué de deux chromatides-sœurs soudées par leur centromère. Les deux centrosomes (chacun comporte deux centrioles, dupliqué à la fin de la phase S) accompagnés de microtubules constituent des asters qui vont migrer vers les deux pôles opposés de la cellule. Les microtubules exercent une tension sur les chromosomes et dirigent leurs mouvements pendant la division cellulaire. Ces microtubules et les protéines associées constituent un fuseau.

B. Métaphase : chaque chromosome est formé de deux chromatides sœurs condensées au maximum, elles sont reliées à chacun des pôles de la cellule par leurs centromères. Les chromosomes sont animés de mouvements par les fibres du fuseau achromatique et finissent par se placer dans la région médiane de la cellule à égale distance des deux pôles formant **la plaque équatoriale** (plaque métaphasique). Les **microtubules kinétochoriens** (voir Fig.02) sont dirigés de part et d'autre des chromatides vers les centrioles. Les chromatides sœurs ne sont pas encore séparées. La métaphase est la phase durant laquelle la plupart des études morphologiques sur les chromosomes mitotiques sont réalisées.

C. Anaphase : Cette phase qui ne dure que quelques minutes, commence par la séparation des chromatides-sœurs au niveau des centromères (fissure des centromères) puis dans tous les lots de chromosomes simultanément, dont chaque chromatide devient un chromosome. Après la séparation, les chromosomes migrent vers les pôles opposés suite au raccourcissement des microtubules kinétochoriens qui se dépolymérisent.

D. Télophase : Au cours de cette phase, les chromosomes séparés arrivent aux pôles de la cellule. Les microtubules Kinétochoriens deviennent de plus en plus courts et se disparaissent. Deux nouvelles membranes nucléaires apparaissent autour des deux lots de chromosomes fils groupés autour de l'aster.

E. Cytodiérèse : Elle commence par une invagination de la membrane au centre de la cellule, perpendiculairement de l'axe du fuseau pour former le sillon de division qui se creuse pour séparer les deux cellules filles. Cette séparation est le résultat de la formation d'un anneau contractile constitué de filaments d'actine et de myosine. Pendant cette phase les chromosomes poursuivent leur décondensation.

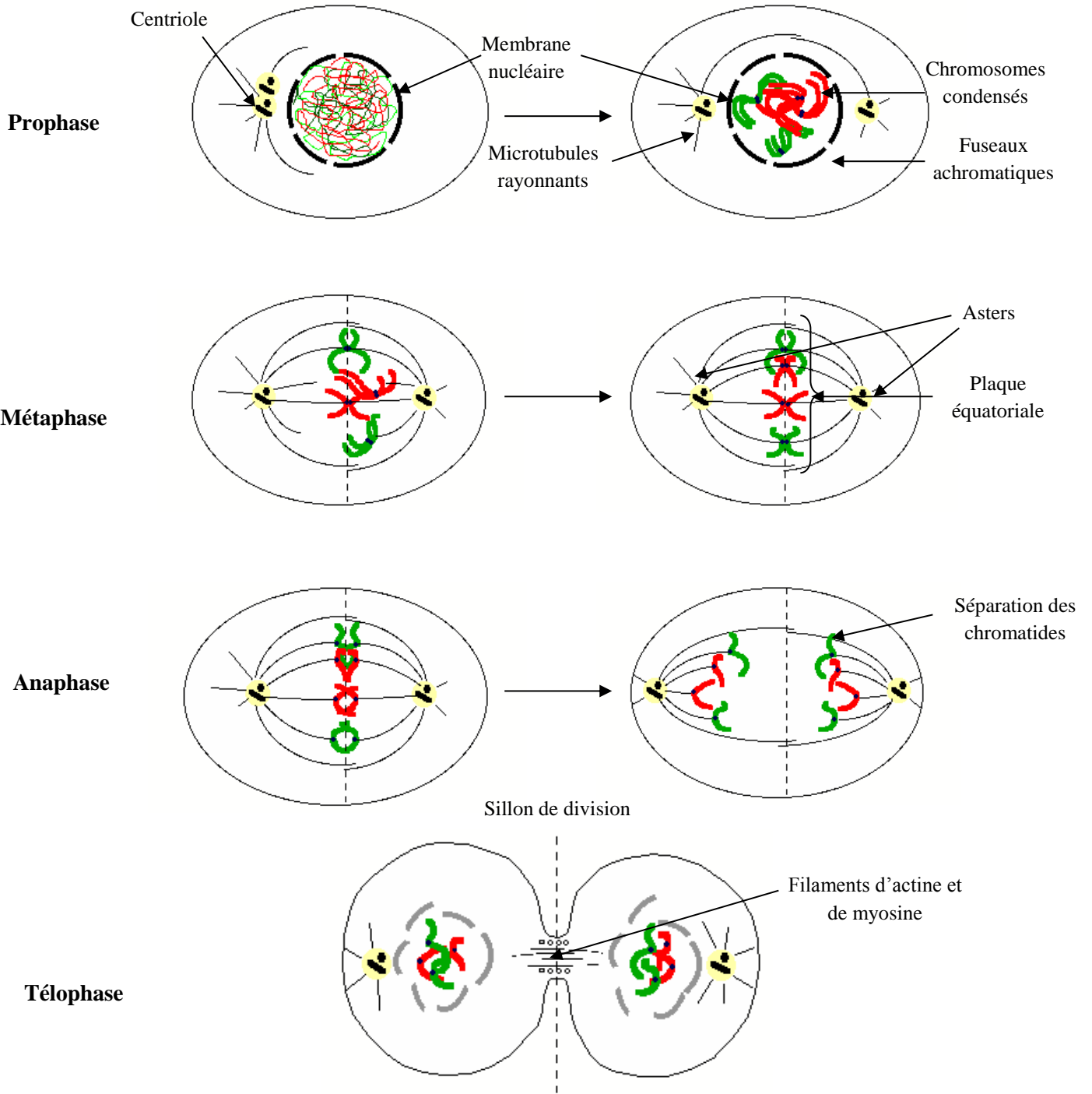


Fig. 2 : Différentes étapes de la mitose

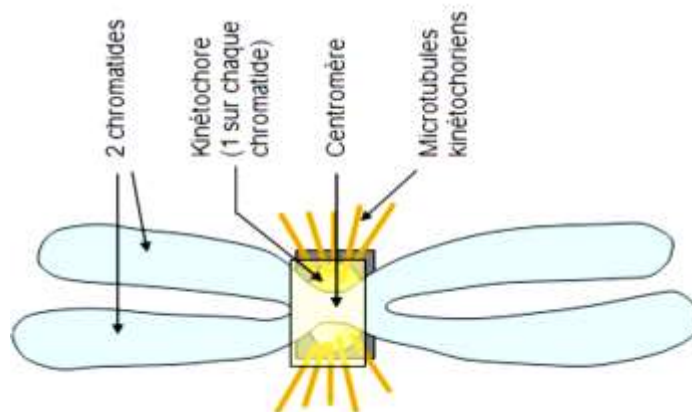


Fig.03 : Chromosome en métaphase

II. Division cellulaire germinales: Méiose

La méiose est une division particulière impliquée dans la reproduction sexuée des organismes, elle aboutit en effet à la production des cellules sexuelles ou gamètes au cours du processus de gamétogenèse (spermatogenèse chez les mâles, ovogenèse chez les femelles). La méiose, qui consiste en deux divisions successives sans réplication d'ADN entre elles, permet le passage d'une cellule diploïde à $2n$ chromosomes à quatre cellules haploïdes à n chromosomes (les gamètes : spermatozoïdes ou ovocytes). La production de ces gamètes haploïdes permet lors de la fécondation de restaurer le nombre de chromosomes caractéristique de l'espèce. Pour l'espèce humaine, les gamètes mâles et femelles, contenant chacun 23 chromosomes, fusionnent pour donner une cellule-œuf à 46 chromosomes.

II.1. La réplication de l'ADN en phase S

Dans notre cellule théorique à $2n = 4$, nous avons deux paires de chromosomes contenant chacune un chromosome provenant de la mère et un chromosome provenant du père : on parle de paire de **chromosomes homologues**. Avant la phase S (Synthèse) du cycle cellulaire, ces chromosomes sont **monochromatidiens**. Pendant la phase S, qui précède toujours une division cellulaire, mitose ou méiose, les chromosomes sont dupliqués et deviennent **bichromatidiens** : les deux chromatides sœurs d'un même chromosome restent étroitement associées (Fig.04). Cette duplication de l'ADN associée à une mitose permet d'obtenir, par séparation des chromatides sœurs, deux cellules filles à $2n$ chromosomes contenant le même matériel génétique que la cellule mère. Après une méiose, les cellules ne doivent finalement contenir qu'un seul élément de chaque paire de chromosomes homologues, l'homologue maternel ou l'homologue paternel, c'est-à-dire la moitié seulement du nombre initial de chromosomes (cellules haploïdes à n chromosomes). Il y a de ce fait deux divisions successives après la réplication de l'ADN en phase S : la première est une **division réductionnelle** par séparation des chromosomes homologues, la deuxième est **une division équationnelle** par séparation des chromatides sœurs. Entre ces deux divisions, il n'y a pas de réplication d'ADN supplémentaire. Au final, on obtient 4 cellules haploïdes à n chromosomes (les gamètes).

II.2. La première division de méiose (méiose I) : la division réductionnelle

A. La prophase I : De nombreux phénomènes se produisent pendant cette prophase de la première division, ce qui explique qu'elle soit si longue, couvrant à elle seule 90% de la durée totale de la méiose. Les chromosomes dupliqués se condensent progressivement, comme dans la mitose, mais s'unissent ensuite deux par deux, formant des **paires d'homologues appelées bivalents** (Fig.04). Dans notre exemple, les 4 chromosomes vont donc former 2 paires d'homologues ou 2 bivalents et, pour qu'il n'y ait pas d'erreur au moment de cet appariement, des protéines spécifiques vont assurer la reconnaissance des homologues, ainsi que leur assemblage (un chromosome de la paire n°3 par exemple ne pourra s'apparier qu'avec l'autre chromosome de la paire n°3). C'est pendant cette phase qu'un phénomène très particulier se produit : les **crossing-over** ou échanges réciproques de fragments de chromosomes. Pour bien comprendre le rôle de ces échanges, il faut se rappeler que sur 2 chromosomes homologues, les gènes sont tous placés de la même

façon : ce sont les allèles qui changent. Les crossing-over ne modifient donc pas la succession des gènes, mais uniquement la répartition des allèles. On sait maintenant que ces échanges (coupure puis soudure de fragments d'ADN) sont réalisés grâce à des **enzymes de recombinaison** très rigoureuses (notamment **Spo11**), qui ne permettent que des échanges de régions strictement homologues. Les généticiens ont constaté qu'il y a en moyenne 3 crossing-over (on parle aussi d'enjambements) par bivalent et que ce phénomène est déterminant pour la **recombinaison génétique**. Cette phase de la méiose permet l'obtention de **chromosomes qualifiés de recombinés**. A part les vrais jumeaux, deux individus issus des mêmes parents ne sont pas génétiquement identiques.

Des changements morphologiques très complexes ont lieu au niveau des chromosomes au moment de leur appariement appelé **synapsis**, et de leur séparation (asynapsis). En fonction de la taille et de la forme des chromosomes, la prophase I a été conventionnellement divisée en **5 stades** :

A1. Leptotène : Pendant le stade leptotène, les chromosomes sont déjà dupliqués, mais pas encore très condensés. C'est parce qu'ils sont encore longs et fins que ce stade est appelé leptotène.

A2. Zygotène : Le zygotène marque le début de l'appariement deux à deux des chromosomes homologues. Ils sont déjà nettement plus condensés, donc plus courts et plus épais. Les bivalents commencent à s'attacher par un complexe protéique très particulier qui fonctionne un peu comme une fermeture éclair : le complexe synaptonémal.

A3. Pachytène : Pendant le pachytène, la condensation des chromosomes appariés se poursuit et touche à sa fin. Le complexe synaptonémal est complet (appariement total des chromosomes homologues). C'est aussi pendant cette phase que vont se produire les crossing-over ou enjambements, grâce à l'apparition de nodules de recombinaison qui vont permettre des échanges d'ADN entre le chromosome d'origine maternelle et le chromosome d'origine paternelle.

A4. Diplotène : Le diplotène marque le début de la séparation des chromosomes homologues, mais la "fermeture éclair" du complexe synaptonémal ne s'ouvre pas intégralement. Les chromosomes homologues restent attachés par les nodules de recombinaison.

A5. Diacinèse : La diacinèse marque la fin de la prophase I et la transition avec la métaphase I. Les chromosomes de chaque bivalent s'éloignent l'un de l'autre au niveau des centromères mais restent attachés par leurs chiasmas (figure ci-dessous).

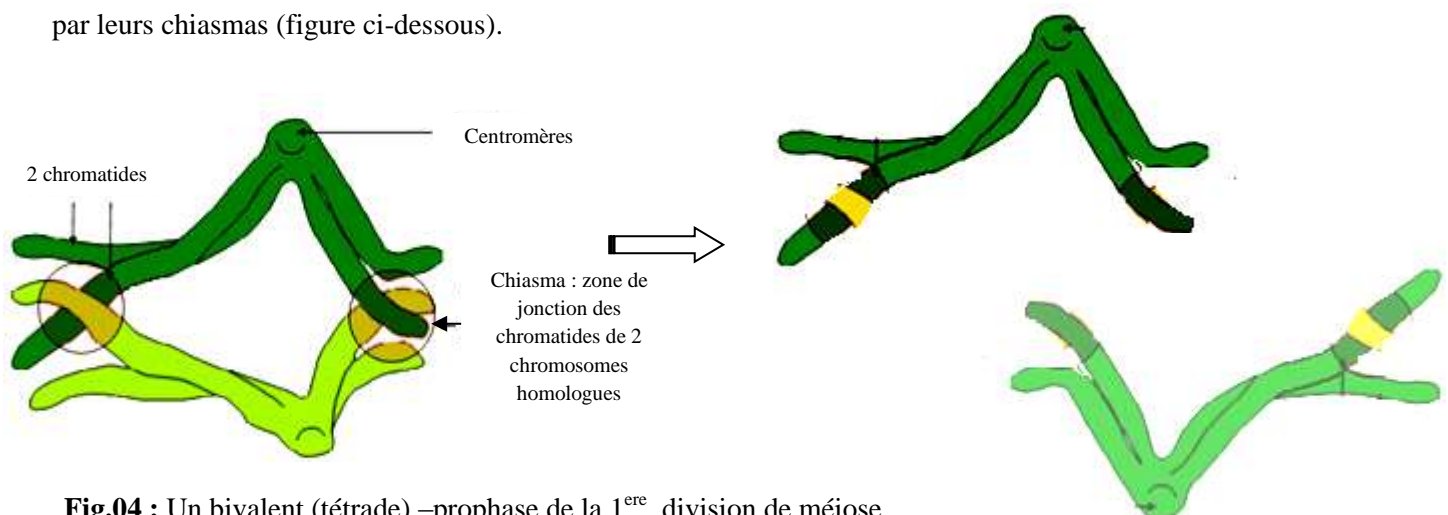


Fig.04 : Un bivalent (tétrade) –prophase de la 1^{ère} division de méiose

B. La métaphase I : Les complexes centriolaires se sont déplacés vers les pôles et sont maintenant diamétralement opposés. Une caractéristique de cette métaphase I est le fait que les chromosomes restent assemblés en bivalents, retenus entre autres par leurs chiasmas. Tous les bivalents se sont rassemblés sur le plan équatorial, et s'orientent de façon que les kinétochores (il y en a un par chromosome car les 2 kinétochores des chromatides sœurs ont fusionné) soient dirigés l'un vers un pôle du fuseau, le deuxième vers l'autre pôle.

C. L'anaphase I : Elle est fondamentalement différente de l'anaphase d'une mitose, car ici ce sont des chromosomes entiers (donc à 2 chromatides) qui vont migrer vers les pôles (= séparation des homologues), alors que dans une mitose, il y a séparation des chromatides sœurs, chacune des deux allant vers un pôle ou l'autre de la cellule. **Résultat de cette particularité :** la cellule qui avait au départ **2n chromosomes à 2 chromatides** (donc elle était diploïde) a donné naissance à 2 cellules filles qui n'ont plus que **n chromosomes toujours à 2 chromatides**, donc à 2 cellules haploïdes. C'est la raison pour laquelle cette première division de méiose est qualifiée de **réductionnelle** et c'est cette réduction du nombre des chromosomes qui va permettre la conservation du nombre de l'espèce (46) au moment de la fécondation. Les chromosomes homologues sont tirés chacun vers un pôle différent, **au hasard**, par les microtubules kinétochoriens qui raccourcissent, en même temps que le fuseau s'allonge. Le brassage intrachromosomique qui a eu lieu pendant la prophase, grâce aux crossing-over et aux échanges de fragments de chromosomes (donc d'ADN) prend maintenant tout son sens car les 2 chromatides sœurs d'un même chromosome ne sont pas identiques.

D. La télophase I : Cette phase est marquée par la reconstitution des enveloppes nucléaires autour des chromosomes réunis à chaque pôle de la cellule, formant deux noyaux haploïdes, contenant chacun **n chromosomes à 2 chromatides**. La division de la cellule en deux cellules filles est réalisée par cytotodièrese (= séparation du cytoplasme). A noter que la télophase I est parfois très incomplète et rapide, enchaînant immédiatement sur la deuxième division de la méiose. Les chromosomes étant déjà formés de 2 chromatides, une nouvelle synthèse d'ADN n'est pas utile et la prophase II peut débiter sans attendre.

II.3. La deuxième division de méiose (méiose II) : la division équationnelle

Cette deuxième partie de la méiose est en tous points comparables à une mitose (séparation des chromatides sœurs) et c'est la raison pour laquelle cette partie se limite à en montrer le résultat et la conséquence au niveau de la diversité génétique.

La prophase II : Au cours de cette phase l'enveloppe nucléaire disparaît en même temps que le nouveau fuseau se forme. Pendant la **métaphase II**, les chromosomes se placent sur le plan équatorial du fuseau et les centromères s'accrochent aux kinétochores (un par chromatide). L'**anaphase II** est marquée par l'allongement des cellules et la brusque rupture des kinétochores. Les chromatides sœurs sont entraînées vers les pôles, au hasard, ce qui augmente la diversité génétique. Pour la **télophase II** et la cytotodièrese on voit que les 4 cellules ont toutes un chromosome des 2 paires de départ, mais sont toutes différentes, suite aux échanges d'ADN qui se sont produits pendant les crossing-over de la prophase I. La seule vraie différence

entre la méiose II et la mitose est que les chromosomes de ces cellules sexuelles ne sont présents qu'en un seul exemplaire au lieu de deux, ce qui va permettre, lors de la fusion avec l'autre gamète, de conserver le nombre des chromosomes de l'espèce.

