

## CHAPITRE 7

### LA DIVISION CELLULAIRE ou MITOSE

La **mitose** est une des 4 phases du cycle cellulaire (cf . Biologie cellulaire). C'est la seule phase qui soit **morphologiquement identifiable** avec la visualisation des chromosomes, d'où son étude en Cytologie. Dès 1882, *Flemming la nomma mitose (du grec mito : filament) en raison de l'aspect des chromosomes*. Durant les autres phases, la morphologie cellulaire reste identique à celle que nous avons décrite tout au long du cours : cette période, apparemment stable, est appelée **intercinèse ou interphase**.

#### I / ASPECTS MORPHOLOGIQUES

##### Finalité de la mitose

C'est la phase M du cycle cellulaire. Elle a pour but de séparer physiquement le génome qui s'est dédoublé en phase S, en deux lots strictement identiques dans deux espaces cytoplasmiques distincts. Ces deux espaces se sépareront à leur tour créant ainsi deux cellules (cellules filles) semblables à la cellule de départ (cellule mère) par leur contenu génique.

##### Moyens d'étude

Microscopie optique : toutes les techniques. Le microscope inversé, sur cellule vivante, autorise des prises de vues ou des enregistrement vidéo ainsi que des micromanipulations (microdissections mécaniques ou laser, pinces optiques)

Microscopie confocale

Microscopie électronique à transmission après coupe ou étalement des chromosomes ; microscopie électronique à balayage.

##### Durée moyenne

Très variable suivant le type cellulaire. En moyenne 2 heures.

##### Différences avec la méiose

La mitose est le mode de division des cellules somatiques qui sont en cycle. La méiose n'affecte que les cellules germinales. Elle consiste en deux mitoses successives : une mitose réductionnelle suivie d'une mitose équationnelle (mitose simple). Elle a pour but de donner naissance à quatre gamètes haploïdes.

##### Quelques définitions

**Cinèse ou Mitose = caryocinèse + cytotdiérèse**

La période du cycle comprise entre deux mitoses est appelée **intercinèse ou interphase**.

La **caryocinèse**, littéralement division du noyau, correspond à l'apparition des chromosomes et à leur partition en deux lots. La **cytotdiérèse** correspond à la partition en deux du cytoplasme et à la séparation des deux cellules filles.

**Les différentes phases** de la mitose prophase, prométaphase, anaphase, télophase et cytotdiérèse **s'enchaînent en continuité**. Leur définition résulte d'un consensus déduit de la microscopie optique : cela équivaut à identifier des points particuliers sur un cercle !

**Seule la métaphase est discrète**, sans ambiguïté de définition. Elle peut être maintenue artificiellement, ce qui est mis à profit pour réaliser des caryotypes

#### A. / PROPHASE (Fig. 7. 1)

La **prophase** est caractérisée par la **condensation des chromosomes** et la **formation des asters**.



**Début : visualisation des chromosomes.** En fait la condensation de la chromatine en chromosomes mitotiques débute dès la phase G2 (transition entre la phase de réplication de l'ADN ou S – Synthèse de l'ADN – et la phase M), mais ces modifications submicroscopiques ne sont pas visualisables.

**Fin : Rupture de l'enveloppe nucléaire**

## 1°) Événements cytoplasmiques :

### Centres cellulaires

Les centrosomes se **dédoublent dès la phase S**. Chaque centre cellulaire est formé de deux centrioles, l'un préexistant ou parental, l'autre néoformé ou procentriole qui évoluera en centriole fils. Les plans centriolaires de chaque centrosome sont orthogonaux. **La matrice péricentriolaire séquestre des régulateurs clés de la mitose** (cf. Biologie cellulaire) : cdc5/Plk1 (une des 3 kinases majeures de la mitose, avec AuroraB et CDK1-CycB1), un des activateurs du complexe APC/C (cdc20) et des phosphatases.

La prophase est caractérisée par une extrême instabilité des MT labiles, compensée par une augmentation de la capacité de nucléation. Suite à la reformation des MT cytoplasmiques, **les deux centres cellulaires s'éloignent l'un de l'autre** durant toute la prophase, **en glissant le long de l'enveloppe nucléaire**. Dès la phase suivante, ils seront en position diamétralement opposée, formant les pôles.

### Asters, orientation des microtubules

Autour de chaque centrosome, des fibres formées de faisceaux de microtubules partent en rayons constituant les **asters** (*aspect étoilé !*). Une **fibre** (notion de M. Optique) **est un faisceau de MT** (visualisés en ME). L'instabilité majeure des MT entraîne une **alternance de croissance et rétraction des fibres** (fishing).

Entre les deux centres cellulaires, certaines fibres semblent joindre les 2 centrosomes de façon plus ou moins transitoire. On parle d'une **centrodesmose**. La ME a révélé qu'il s'agit d'une illusion optique, les extrémités + des MT issus de chaque pôle se chevauchent. Des Krp (Kinésines related protein : famille de knésines) multimériques sont responsables de la séparation des asters en marchant vers l'extrémité + de 2 MT chevauchants.

## 2°) Événements nucléaires :

### Chromosomes

On assiste à la condensation progressive de la chromatine du noyau en **chromosomes mitotiques**. A ce stade, ils sont **longs, flexueux et entremêlés**. L'une de leurs extrémités semble s'attacher à l'enveloppe nucléaire. Chaque chromosome est formé de deux chromatides qu'on ne peut pas encore visualiser.

### Nucléole

On note un **effacement progressif** de tous les constituants nucléolaires à l'exception du centre fibrillaire (organisateur nucléolaire).

### Enveloppe nucléaire

Dans certaines cellules, l'enveloppe nucléaire apparaît **ondulée en regard des centrosomes** : déformations secondaires à la formation des fibres astériennes. Vers la fin de la prophase, la lamina nucléaire disparaît. Ce phénomène précède de peu la rupture de l'enveloppe nucléaire et sa résolution en saccules semblables à ceux du réticulum.

## B. / PROMETAPHASE (Fig. 7. 2)

La **prométaphase** correspond à la **rupture de l'enveloppe nucléaire** et la **capture des chromosomes** par les fibres du fuseau.

**Début : rupture de l'enveloppe nucléaire**, ce qui comprend la dissociation de la lamina et la vésicularisation des membranes nucléaires.

**Fin** : lorsque tous les chromosomes sont fixés sur le fuseau, **juste avant la formation de la plaque équatoriale**.

## 1°) Événements cytoplasmiques :



**a) Mise en place de l'appareil achromatique qui est l'ensemble formé par les pôles, les asters et le fuseau. (Fig. 7. 3)**

Le contact avec une autre structure stabilise les fibres, ce qui atténue alors leur mouvement de va et vient. La disparition de l'enveloppe nucléaire a des conséquences majeures, notamment sur la structure des asters. Désormais, on distingue :

- **Pôles** : centrosomes, d'où partent les fibres.

- **Asters** : fibres rayonnantes. Les fibres astériennes les plus externes atteignent la membrane plasmique où des dynéines membranaires vont tracter les pôles vers une position diamétralement opposée (en complément des Krp).

- **Fuseau** : composés par l'ensemble des fibres situées entre les 2 pôles. Ces fibres traversent « l'aire nucléaire ». On distingue :

- les **fibres continues ou polaires** allant d'un pôle à l'autre formées des **MT chevauchants**
- les **fibres chromosomiques ou kinétochoriennes** liées aux kinétochores des chromosomes.

**b) Enveloppe nucléaire / réticulum**

L'enveloppe nucléaire qui s'est disloquée à la fin de la prophase se trouve **dispersée en saccules membranaires** du réticulum. On ne peut pas les discerner (*sauf en fluorescence, avec des protéines membranaires spécifiques de la membrane interne*). Ces saccules se disposent autour de la figure mitotique et seront disponibles pour reformer l'enveloppe nucléaire à la fin de la mitose.

**2°) Événements « nucléaires » :**

**a) Chromosomes, chromatides (Fig 7. 2)**

Les chromosomes continuent leur condensation. Les **2 chromatides sont discernables, mais** restent **étroitement accolés**. Cela donne aux chromosomes un aspect dédoublé, plus épais et plus court qu'en prophase. Le **centromère** apparaît comme un « étranglement » des chromosomes **ou constriction primaire**.

Chaque chromosome possède un centromère et **deux kinétochores de part et d'autre du centromère** sur lesquels s'attachent les fibres chromosomiques. Les kinétochores sont des structures complexes formées de nombreuses protéines, dont des moteurs des MT. Ils ont pour mission principale de relier la chromatine centromérique aux MT pour permettre les mouvements des chromosomes.

**Mouvements des chromosomes (Fig. 7. 3)**

Les chromosomes sont animés de mouvements de va et vient entre les pôles. Une fibre chromosomique s'accroche d'abord à l'un des deux kinétochores et attire l'ensemble du chromosome vers le pôle dont elle est issue. Mais des kinésines fixées sur les bras des chromosomes, les chromokinésines, le ramène vers le pôle opposé en « marchant sur les fibres » issues du pôle attracteur. Finalement une autre fibre issue du pôle opposé s'ancre à l'autre kinétochore. Le mouvement s'amortit progressivement : les deux forces de traction finissent par s'équilibrer. La prométaphase est très longue car il faut attendre que tous les chromosomes soient ancrés à deux fibres chromosomiques issues de chaque pôle.

## C. / METAPHASE

Phase très brève, durant laquelle la cellule va passer le dernier des points de contrôle assurant le déroulement de la mitose : le point de contrôle (check point) du fuseau. Au-delà, l'évolution sera irréversible, quelle qu'en soit la conséquence pour la cellule (aneuploïdies comme les trisomies).

Elle est **définie par l'alignement des chromosomes** dans le plan équatorial, à mi-distance des pôles.

**Plaque équatoriale : aspect des chromosomes (Fig. 7. 4)**

Les chromosomes sont immobilisés dans la région médiane ou **équateur** du fuseau. Ils forment une couronne (en vue polaire) = **la couronne équatoriale** ou **plaque équatoriale** (en vue de profil).

Les chromatides sont individualisées sur toute leur longueur sauf dans la région du centromère, donnant l'image classique du chromosome métaphasique en X (**Fig. 7. 5**). Le degré de compaction est maximal. Vers la fin de la métaphase, les centromères eux-mêmes se dédoublent. Les chromatides restent liées par les régions juxta-centromériques. Là se concentrent les **dernières cohésines** qui assurent la liaison des chromatides entre elles depuis leur duplication en phase S.



La cellule présente alors un aspect caractéristique.



## D. / ANAPHASE (Fig. 7. 5 et Fig. 7. 6)

Cette phase correspond à l'**ascension polaire des chromatides**.

**Début : séparation des chromatides** (transition métaphase – anaphase)

**Fin : tassement polaire des chromatides**

### Séparation des chromatides, chromosomes

Les chromatides se séparent simultanément car une protéase, la **séparase**, coupe les dernières cohésines. Les **chromatides deviennent alors des chromosomes anaphasiques**. Ces chromosomes sont tractés en direction des pôles, par des fibres chromosomiques qui se raccourcissent de façon parfaitement synchronisée.

**Chaque chromosome anaphasique comporte 1 chromatide, 1 centromère et 1 kinétochore.**

### Hémi-fuseaux

Il y a ainsi séparation de la couronne équatoriale en deux couronnes – filles qui gagnent chacune l'un des pôles tractées par deux hémi – fuseaux.

### Aspect de la cellule

De la prométaphase à la métaphase et jusqu'au début de l'anaphase, la cellule était sphérique. Dans un deuxième temps de l'anaphase, la cellule s'allonge.

Des saccules membranaires se répartissent de part et d'autre de l'équateur et s'approchent des chromosomes.

## E. / TELOPHASE ET CYTODIÈRESE (Fig. 7. 7)

La **télophase** correspond au **tassement polaire des chromosomes** et à la reformation de l'enveloppe nucléaire formant un **nouveau noyau**. Elle termine la caryocinèse.

La **cytodiérèse** commence durant la télophase et correspond à un **étranglement de la cellule** au niveau du plan équatorial, **séparant deux nouvelles cellules**.

Dans la région du plan équatorial du fuseau, les fibres polaires se rassemblent du fait de l'allongement polaire. Elles prennent l'aspect de fibres épaisses, rectilignes, les **fibres interzonales**.

La cellule se pince dans cette zone, grâce à la mise en place d'un **anneau contractile** composé d'actine F (faisceau lâche) et de myosine qui agit comme un desmosome en ceinture, amorçant ainsi la partition du cytoplasme ou cytotdiérèse

**a.) aux pôles** : on assiste à une agglutination des chromosomes entre eux ou tassement polaire. Des saccules membranaires s'accrochent étroitement aux chromosomes, et se raccordent entre eux. On voit réapparaître des pores et la lamina nucléaire. L'enveloppe nucléaire se reconstitue. Les chromosomes amorcent alors leur décondensation et les constituants nucléolaires réapparaissent.

**b.) le cytoplasme** continue sa cytotdiérèse en s'étranglant au niveau des fibres interzonales condensées dans le corps intermédiaire de Flemming, formation transitoire qui disparaît au moment où les deux cellules - filles se séparent définitivement.



## II / MECANISMES DE LA MITOSE

La régulation de la mitose, mécanisme fort complexe dont la connaissance est des plus utiles en médecine (oncologie), sera détaillée en Biologie cellulaire. Globalement, le cycle cellulaire est placé sous le contrôle de kinases particulières, les **CDK** (Cycline dépendant kinase) qui furent identifiées simultanément par 3 équipes, dont une montpéliéraine : M. DOREE.

Schématiquement, on peut résumer le contrôle spécifique de la phase M en 3 temps successifs : (**voir Fig. 7. 8**)

1 - La première étape, **de la phase G2 à la métaphase**, est placée **sous le contrôle** de la kinase **CDK1 – Cycline B1**, sans occulter le rôle des 2 autres kinases majeures de la phase M (*cdc5/Plk1* et Aurora B).

Directement ou indirectement, cette kinase est responsable des **3 évènements majeurs de la première moitié de la mitose** :

- Formation du fuseau
- Condensation de la chromatine
- Rupture de l'enveloppe nucléaire

2 – La 2<sup>ème</sup> étape ou **transition métaphase – anaphase** est une étape brutale reposant sur une **activation** d'un système d'ubiquitinylation, le complexe **APC/C** (Anaphase Promoting Complex ou Cyclosome) permettant une protéolyse par le protéasome :

- **Activation de la séparase**, séparant les chromatides, par destruction de son inhibiteur spécifique, la **sécurine**.
- **Destruction de la Cycline B1**, **inactivant la kinase CDK1 – Cycline B1** : plus rien ne s'oppose à la décompaction de la chromatine et la reformation de l'enveloppe nucléaire

3 – La 3<sup>ème</sup> étape ou **sortie de la mitose** est placée sous le contrôle d'un **réseau de régulateurs** dénommé du terme générique de **MEN** (Mitotic Exit Network ou réseau de sortie de la mitose). Il organise toutes les étapes de la 2<sup>ème</sup> moitié de la mitose et de la cytodivision et résulte initialement de la libération d'une **phosphatase** (*cdc14*) maintenue séquestrée.

## A. / COMPACTION DE LA CHROMATINE

### 1°) cycle compaction - décompaction (Fig. 7. 9 et Fig. 7. 10)

Des chromosomes pourquoi faire ? **La cellule "fait ses valises" !**

L'ADN nucléaire humain est très long (2m). Une seule molécule d'une telle taille ne serait **pas aisément séparable**. Pour faciliter la séparation, il est **morcelé en chromosomes** (23 paires).

Après la duplication en phase S, les 2 molécules d'ADN ou **chromatides sœurs** restent étroitement **accollées par des cohésines** (*assurant la cohésion !*). Mais le but de la mitose est de séparer correctement chaque chromatide. Cela suppose une condensation pour raccourcir leur longueur et ainsi éviter des croisements générateurs de dangereuses cassures (perte de matériel, mutations, ...). Mais il faut aussi dissocier les 2 chromatides dont l'accolement a pour but (1) de réparer des erreurs éventuelles de réplication et (2) de s'assurer de leur séparation en 2 lots de composition identique.

Au fur et à mesure de la mitose, les cohésines des bras des chromosomes sont **éliminées par la kinase *cdc5/Plk1***. Elles sont **remplacées par les condensines**, qui permettent la condensation des chromatides (induit par CDK1–Cyc B1). Seules persistent les **cohésines juxta-centromériques**.



Elles seront **coupées par la séparase**, après activation du complexe APC/C détruisant la sécurine (sécurité contre une activation intempestive de la séparase !).

## 2°) rappel moléculaire (Fig. 7. 11)

Nous avons vu dans le cours précédent, l'organisation de la chromatine interphasique avec ses 3 premiers niveaux de repliements :

- Nucléosomes donnant le « collier de perles » ou fibre de 11nm
- Fibre de 30 nm
- Domaines en boucle, adossés à un squelette chromosomique protéique

Lors de la 1<sup>ère</sup> moitié de la mitose, les chromosomes interphasiques subissent **2 niveaux de compaction supplémentaires** :

- **Condensation des domaines en boucles** par les condensines. Elles spiralent la fibre de 30 nm. Cela forme le chromosome prophasique qui reste long et flexueux
- **Spiralisation du squelette protéique** qui raccourcit le chromosome et le rend plus « trapu ». La condensation maximale des domaines en boucles forme les microconvulves (visibles en MEB). L'ensemble décrit le chromosome métaphasique.

Si on relargue certaines protéines (histones, condensines, ...) par des techniques physico-chimiques, les chromosomes examinés par des techniques d'étalement au MET prennent un aspect "éclaté". Ces images montrent le squelette protéique central d'où partent de longues boucles d'ADN nu (2µm). Elles représentent l'ADN totalement déroulé des domaines en boucle (**Fig. 7.11**).

La kinase CDK1-CycB1 impliquées dans la compaction intervient directement à au moins 2 niveaux :

- modification des histones nucléosomales H3
- fixation des condensines

## 3°) morphologie, moyens d'étude (Fig. 7. 12 et 7. 13)

### a). Microscopie optique : caryotype.

#### Techniques classiques

Réalisation d'étalements sur lames de cellules tels que les lymphocytes en culture, bloqués en métaphase par la colchicine et choc hypotonique. La colchicine dépolymérisant les MT, empêche le passage du point de contrôle du fuseau, donc la séparation des chromatides, sans altérer la condensation de l'ADN. Coloration par le MGG.

On peut déjà **compter les chromosomes** d'une cellule : **recherche d'aneuploïdie** ou anomalie de nombre. Les chromosomes sont classés :

- par ordre de taille décroissant
- d'après la position des centromères : métacentriques, sub-métacentriques, acrocentriques (dans chaque classe de taille).

#### Techniques spéciales :

Elles sont utilisées pour **l'analyse structurale des chromosomes** : **recherche de translocations, insertions, délétions.**

Techniques de banding après dénaturation de l'ADN (bandes G ou bandes R).

Des techniques plus complexes (synchronisation des cellules) permettent d'analyser des chromosomes prométaphasiques (moins condensés, donc bandes plus nombreuses). Les techniques



de fluorescence, FISH et multi FISH (une couleur par chromosome) permettent aussi de visualiser des détails plus fins.

## b). Microscopie électronique.

### Microscopie électronique à transmission sur coupes

Peu informative, elle a permis néanmoins la description de

- l'**organisateur nucléolaire** ou centre fibrillaire du nucléole : très fins filaments non compactés dans une zone comprise entre les centromères et les satellites des chromosomes acrocentriques. Ce type de chromatine reste longtemps décompactée.
- Les **kinétochores** des chromosomes formés de deux plaques denses lenticulaires enserrant un espace clair. La plaque dense externe présente une face externe recevant les fibres kinétochoriennes et porteuse d'une couronne fibreuse constituée de moteurs des MT (**Fig. 7. 12**).

### Microscopie électronique à balayage (**Fig. 7. 12**)

Les chromosomes isolés sont plongés dans du CO<sub>2</sub> liquide avant d'être étalés sur une grille de MET et examinés après ombrage. On peut voir des milliers d'anses ou boucles d'environ 50 nm, rangées de façon hélicoïdale, les **microconvules**. Ils correspondent à la compaction des domaines en boucles.

## 4°) euchromatine / hétérochromatine (voir Fig. 7. 14)

### a) Euchromatine

C'est la chromatine **peu compactée**, donc accessible aux enzymes. Elle correspond à une chromatine active en transcription, située en bordure des territoires chromosomiques ou autour des espaces interchromatiniens pénétrant à l'intérieur des territoires. Elle est caractérisée par la présence de fibrilles et grains périchromatiniens.

### b) Hétérochromatine

C'est une chromatine **très compactée**, sans recourir aux niveaux de compactations spécifiques de la mitose. Elle est permise par des **modifications de l'ADN et des histones nucléosomales** (méthylation, ...). Elle est donc **inaccessible** aux enzymes : RNA et DNA polymérases. Elle correspond aux **mottes ou chromocentres**.

Il existe 2 types d'hétérochromatine :

#### 1 - Hétérochromatine constitutive

C'est une chromatine qui **ne se décompacte jamais** dans aucune cellule d'une espèce donnée.

Elle renferme de l'**ADN non codant, hautement répétitif**. Cette compaction lui confère une densité particulière qui le fait sédimenter à part en ultracentrifugation sur chlorure de césium. Cela se traduit par un pic décalé ou satellite du pic de l'ADN cellulaire sur les courbes spectrophotométriques, d'où son appellation d'**ADN satellite**. Il est notamment **présent au niveau des centromères et des télomères** (extrémités des chromosomes).

On peut le repérer sur un chromosome mitotique par des techniques de fluorescence ou un banding spécifique, les bandes C. Sa répartition est caractéristique d'une espèce.

L'analyse de certains de ces composants, les microsatellites, en biologie moléculaire constitue un marqueur spécifique de chaque individu : recherche en criminologie, recherche de paternité, ...

#### 2 – Hétérochromatine facultative (**Fig. 7. 14**)



C'est une chromatine qui **peut se trouver sous forme d'euchromatine ou d'hétérochromatine dans une même espèce, suivant le type cellulaire ou les conditions physiologiques.**

#### **Variation suivant le type cellulaire :**

**Le pool de gènes utilisés par une cellule dépend de sa fonction.** Les gènes ne correspondant pas à la fonction du type cellulaire sont hétérochromatisés. Ainsi, les précurseurs des globules rouges utilise les gènes codant pour les chaînes de globine, alors que les gènes codant pour les immunoglobulines seront placés dans l'hétérochromatine. La situation est inversée chez le plasmocyte qui sécrète des immunoglobulines, mais n'a que faire des chaînes de globines constitutrices de l'hémoglobine.

#### **Variation suivant les conditions physiologiques :**

Le petit lymphocyte circulant est au repos absolu, hors cycle cellulaire (G0). Il n'a besoin que du minimum de gènes nécessaires pour assurer sa survie. L'essentiel de sa chromatine, superflue, est donc sous forme d'hétérochromatine facultative. Son noyau présente une chromatine très dense, sombre, sans nucléole en MGG.

S'il rencontre l'antigène pour lequel il est programmé, son activation nécessite un nombre de gène nettement plus important. Une partie de l'hétérochromatine se décompacte pour redonner de l'euchromatine. Comme il va commencer par se multiplier activement, il aura besoin de tous les gènes nécessaires aux différentes phases du cycle cellulaire et présente un noyau de type blastique avec une chromatine fine et des nucléoles proéminents, en MGG.

Puis il va hétérochromatiser la plupart de ces gènes devenus obsolètes lors de sa différenciation terminale pour n'utilise que des gènes spécifiques, comme ceux du plasmocyte (noyau fortement hétérochromatisé avec des chromocentres donnant un aspect en roue à rayons, au MGG).

#### **Hétérochromatine sexuelle**

Les femmes possèdent 2 chromosomes X (XX) contrairement à l'homme (XY). Chez l'homme, l'unique X s'exprime toujours et reste en grande partie décompacté. Chez la femme, pour éviter un phénomène de double dose, l'un des 2 X est toujours inactivé et forme un chromocentre spécifique, le **corpuscule de Barr et Bertram**, présent uniquement chez la femme. L'X inactivé peut être l'X paternel ou maternel (50%).

#### **En mitose**

Les techniques de banding font apparaître une **alternance de bandes sombres et claires** sur les chromosomes. Ces techniques sont basées sur la dénaturation de l'ADN par la chaleur ou le pH (bande G) ou des enzymes protéolytiques (bande R), suivies d'une renaturation partielle. Les bandes obtenues correspondent à des domaines où l'ADN, plus ou moins compacté, sera plus ou moins dénaturé. Les zones où se trouvent de l'ADN qui était actif juste avant la phase M seront moins compactées (euchromatine) que d'autres qui étaient déjà compactées durant l'interphase. *Le banding R (Reverse) est l'inverse du banding G.*



## B. / FORMATION ET ROLE DE L'APPAREIL ACHROMATIQUE

Lors de la mitose, toutes les activités cellulaires sont suspendues au profit de l'objectif principal, la partition du génome en 2 lots strictement égaux. Cette tâche incombe aux microtubules qui se désorganisent pour reconstituer un appareil d'une remarquable précision.

### 1°) centrioles, microtubules, fibres (Fig. 7. 3)

L'entrée en mitose est caractérisée par une **extrême instabilité des MT labiles** (T1/2 : 10 min. à 30 sec.) induite par l'activation de CDK1-CycB1 (actif sur les MAP et moteurs).

Cette instabilité est compensée par une **augmentation importante de la capacité de nucléation** du centrosome : augmentation du nombre de  $\gamma$ TuRC. Mais, il y a désormais **2 couples de centrioles**, chacun nucléant de nouveaux MT. Il se forme **2 réseaux de MT rayonnants ou asters** dont les extrémités + sont périphériques.

Le complexe CDK1-CycB1 restant actif, ces MT restent très instables. Cela entraîne une alternance de croissance-rétraction des fibres ou fishing jusqu'à contacter une structure.

Les trois sortes de fibres issues de ces rencontres sont :

- Les fibres astériennes en contact avec la membrane plasmique
- Les fibres kinétochoriennes ou chromosomiques qui ont capturé un chromosome en fixant leur extrémité + sur un kinétochore
- Les fibres polaires ou continues formées de MT chevauchants.

### 2°) rôle des moteurs moléculaires du cytosquelette (Fig. 7. 3)

Si la structuration du fuseau résulte de l'instabilité des MT, son efficacité est la conséquence du fonctionnement coordonné des différents moteurs.

#### a) Fibres astériennes

Des **dynéines cytoplasmiques** fixées sur la membrane plasmique sont contactées par l'extrémité + des fibres astériennes. En marchant vers l'extrémité -, elles **tractent les asters vers les pôles**, renforçant l'effet des moteurs actifs sur les fibres polaires.

#### b) Fibres polaires (continues ou chevauchantes) : Fig. 7. 3 et 7. 17

Dans la zone de chevauchement viennent se placer des **Krp multimériques capables de courir sur 2 MT adjacents**. Cette course vers l'extrémité + entraîne un **glissement des MT chevauchants** l'un sur l'autre, d'où :

- **répulsion des asters** en début de mitose (pro et prométaphase)
- **éloignement des pôles** après la levée du frein centromérique (cohésines juxta-centromériques) en anaphase, associé à une reprise de la croissance des MT chevauchants. Cela correspond à l'**anaphase B**.

#### c) Fibres kinétochoriennes (Fig. 7. 15 et Fig. 7. 16)

Les MT se fixent sur les kinétochores qui comportent de multiples moteurs (kinésines à marche inverse, Kin I, et dynéines). Leur rôle reste discuté :

- Les moteurs « courent » après une extrémité + instable
- Les moteurs, ou d'autres molécules du kinétochore, déstabilisent les MT

- **Prométaphase** : cette fixation tracte les chromosomes vers les pôles. Les **chromokinésines** fixées sur les bras des chromosomes courent sur les MT homolatéraux les ramènent vers la zone équatoriale. Ces tractions antagonistes expliquent les **mouvements de va et vient** des chromosomes précédant leurs accrochages bilatéraux.



**Métaphase** : l'équilibre des tractions par chaque pôle stabilise dans le plan équatorial, tant que persiste les cohésines juxta-centromériques.

**Anaphase** : l'ascension des chromosomes vers les pôles ou anaphase A résulte d'une instabilité des 2 extrémités des MT kinétochoriens (montré avec des tubulines marquées).

## C. / FORMATION DES DEUX CELLULES FILLES

### 1°) Rôles des asters (Fig. 7. 18)

Le futur sillon de clivage crée par l'anneau contractile est toujours positionné à égale distance des deux asters.

Expérimentalement, si on déplace artificiellement les deux pôles par micromanipulation, on constate que le clivage se fait toujours à équidistance des deux asters, même en l'absence de chromosomes. Les asters jouent donc un rôle primordial dans la localisation de la zone de clivage (ovocyte et globule polaire).

### 2°) Anneau contractile, corps de Flemming (Fig. 7. 19)

cf. description morphologique : anneau contractile, fibres interzonales et corps de Flemming.

### 3°) Organites et mitose (Fig. 7. 20)

Globalement , les organites cytoplasmiques se répartissent entre les 2 cellules filles **au pro rata de la répartition cytoplasmique, lors de la cytotdiérèse.**

- **Réticulum et Golgi** se répartissent de façon à peu près égale dans les 2 cellules filles.
- **Les mitochondries** se divisent par scissiparité selon un cycle qui leur est propre et se répartissent entre les 2 cellules filles
- **Les péroxysomes** en font de même par bourgeonnement.

## III / PATHOLOGIES DE LA MITOSE

### A./ ANOMALIES SPONTANÉES

#### 1°) Inhibition de la cytotdiérèse

Tous les stades de la mitose se déroulent normalement. Mais **la cytotdiérèse ne se produit pas**, le cytoplasme reste unique générant une **cellule bi ou multinucléée**. C'est une anomalie dans la plupart des cellules sauf pour les cellules plasmodiales et quelques rares cellules (hépatocytes, ..)

NB : chaque noyau est **diploïde : 2n chromosomes**

#### 2°) Troubles de la caryocinèse

##### a) inhibition métaphasique

Les premiers stades de la mitose se déroulent normalement. Mais il y a un **blocage de la transition métaphase – anaphase** et donc **pas de ségrégation des chromatides**, malgré la duplication des centromères. L'enveloppe nucléaire se reforme autour des chromosomes disposés sur la plaque équatoriale, générant **un seul noyau**.

Le noyau est donc **tétraploïde : 4 n chromosomes** (contenu en ADN 4n)



### b) Endomitose

C'est le **même phénomène** mais **répété plusieurs fois**. On aboutit à une **cellule mononucléée polypléide** à 8, 16, 32, ou 64 n chromosomes (contenu en ADN idoïne). Pathologique dans la plupart des cas donnant des cellules à noyaux monstrueux (cancers), c'est un phénomène physiologique normal pour le mégacaryocyte.

### c) endoreduplication

Mécanisme analogue au précédent, mais **sans disjonction des chromatides**. L'élimination des cohésines ne se fait pas. On ne sait toujours pas si cela est restreint aux cohésines juxta-centromériques ou à toutes les cohésines.

Ce phénomène est retrouvé au niveau de cellules sécrétrices des glandes salivaires de diptères. Cela forme des **chromosomes géants ou polyténiques**, visibles en interphase car constitué de 1024 chromatides disposées parallèlement. Ils résultent de l'enchaînement de 10 cycles ( $1024 = 2^{10}$ , avec 10 n contenu en ADN, mais seulement n chromosomes)).

Ces chromosomes exceptionnels sont un modèle d'étude. Ils présentent un banding naturel visible sans préparation, des boucles par défaut localisé de cohésion entre paquets de chromatides et des épaisissements localisés ou bourgeonnement au niveau des zones de transcriptions

## 3°) Mitoses pluripolaires (Fig.7. 20)

Une **réplication anarchique des centrioles** aboutit à des centres cellulaires multiples donc **plusieurs pôles**. Les chromosomes se répartissent au hasard entre les pôles. Cette répartition anarchique du matériel génétique retrouvée dans certains types de cancers est non viable.

## 4°) Amitose (Fig. 7. 20)

**Cytodiérèse sans caryocinèse** (et sans phase M). L'anneau contractile « coupe » le noyau interphasique avec répartition aléatoire du matériel génétique. Non viable !

A **ne pas confondre avec la division par scissiparité** des procaryotes et des mitochondries où le matériel génétique est équitablement réparti.

## B./ ANOMALIES PROVOQUEES

Par des radiations ionisantes ou par des substances dont certaines sont utilisées comme **ANTIMITOTIQUES**

### 1°) Agents agissant sur l'ADN ou sur l'ARN:

Antimitotiques agissant avant la mitose, empêchant la reduplication de l'ADN

☞ Les radiations ionisantes qui entraînent des mutations ou des ruptures de l'ADN et des chromosomes. Les **ALKYLANTS** qui ont un effet analogue (antichromosomiques), sont appelés **Radiomimétiques** (transition G1/S et phase G2)

☞ Antifoliques, antipuriques et antipirimidiques tel le **METHOTREXATE** qui inhibe la synthèse de la thymine (phase S)

☞ La **SARCOMYCINE** qui inhibe la séparation des 2 chaînes d'ADN

☞ Certains **Antibiotiques**, **Actinomycine D**, **Sarcomycine**, **puromycine**, etc.. inhibent la transcription ou la traduction des protéines nécessaires à la mitose

### 2°) Agents agissant sur les microtubules : « poisons du fuseau »

en empêchant la formation du fuseau (antifusoriaux), tels que la Colchicine : **VINBLASTINE**, **VINCRISTINE**, **PODOPHYLLINE**.



**3°) Agents agissant sur les microfilaments :**

Le LITHIUM, la CYSTEAMINE, les CYTOCHALAZINES qui agissent sur les microfilaments d'actine de l'anneau contractile et inhibent le clivage du cytoplasme : cellules multinuclées.

