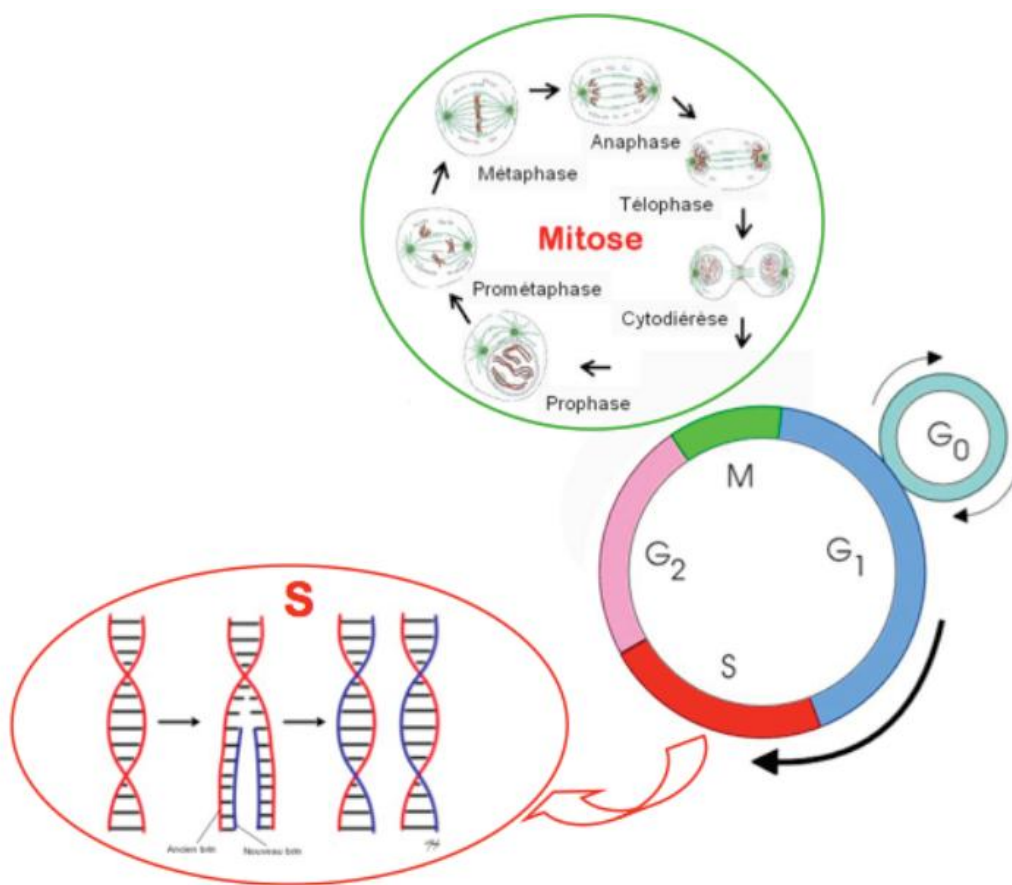


La division cellulaire ou Mitose

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 vous avez étudié : cette période, apparemment stable, est appelée **intercinèse ou interphase**.



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 enregistrements 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**
- **Techniques biochimiques** : préparation d'extraits cellulaires qui furent à la base de la découverte des kinases CDK
- **Génétique** (notamment des levures) et Biologie Moléculaire : elles ont permis de décrire les molécules contrôlant ou organisant la mitose.

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

Mitose ou Cinèse = caryocinèse + cytotdiérèse

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.

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

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

Prophase

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 : Juste avant la rupture de l'enveloppe nucléaire

Événements cytoplasmiques

- **Centres cellulaires**

Les centrioles se **dédoublent dès la phase S**. Chaque paire de centrioles est formée 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 clefs 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 (cdc14).

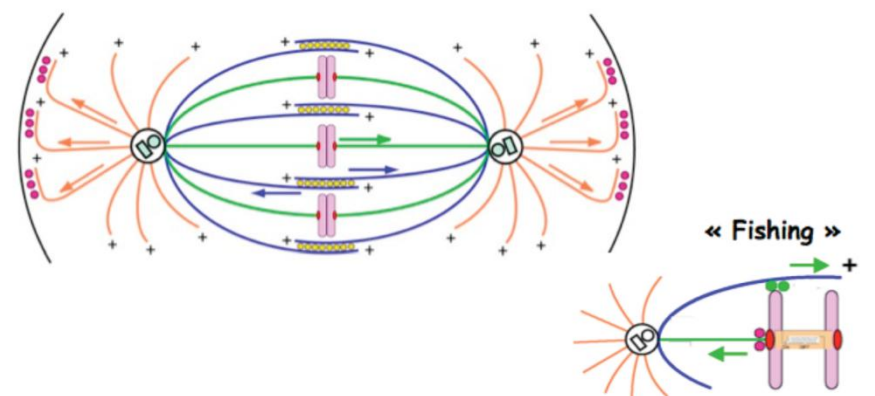
La prophase est caractérisée par une extrême instabilité des MT labiles (la cellule devient sphérique), compensée par une augmentation de la capacité de nucléation. Suite à la reformation des MT cytoplasmiques, **les deux centres cellulaires s'éloignent l'un de l'autre** durant toute la prophase, **en 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). Cette instabilité persiste durant toute la 1^{ère} moitié de la mitose.

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 Kinésines) multimériques sont responsables de la séparation des asters en marchant vers l'extrémité + de 2 MT chevauchants.

Appareil achromatique



Fibres :

- Astériennes
- Continues (MT Chevauchants)
- Chromosomiques ou kinétochoriennes

Moteurs moléculaires :

- Dynéines membranaires (+→-)
- KRP multimériques (-→+)
- Chromokinésine (-→+)

Événements nucléaires

- **Chromosomes**

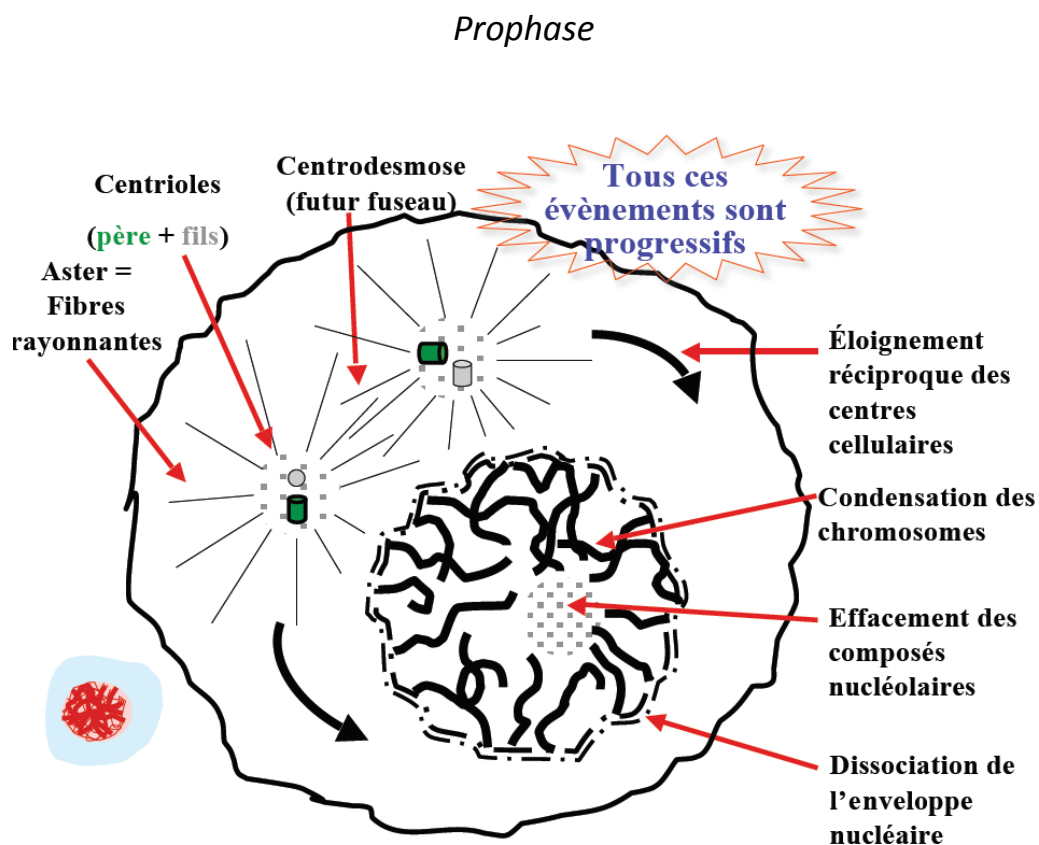
On assiste à la condensation progressive de la chromatine du noyau en **chromosomes mitotiques**. A ce stade, ils sont **longs, flexueux et entremêlés**. L'une de leurs extrémités semble s'attacher à l'enveloppe nucléaire. Chaque chromosome est formé de deux chromatides sœurs qu'on ne peut pas encore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



Prométaphase

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**.

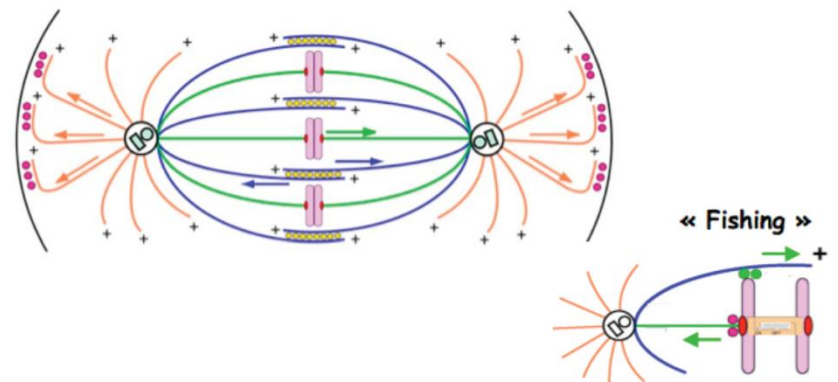
Événements « cytoplasmiques »

- **Mise en place de l'appareil achromatique qui est l'ensemble formé par les pôles, les asters et le fuseau**

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
- **Fuseau** : composés par l'ensemble des fibres situées entre les 2 pôles. Ces fibres traversent « l'aire nucléaire ». On distingue alors :
 - 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 (80% des fibres du fuseau).
- **Asters** : fibres qui ne participent pas au fuseau. Les fibres astériennes les plus longues atteignent la membrane plasmique où des dynéines membranaires vont tracter les pôles vers une position diamétralement opposée (en complément des Krp).

Appareil achromatique



Fibres :

- Astériennes
- Continues (MT Chevauchants)
- Chromosomiques ou kinétochoriennes

Moteurs moléculaires :

- Dynéines membranaires (+→-)
- KRP multimériques (-→+)
- Chromokinésine (-→+)

- **Enveloppe nucléaire / réticulum**

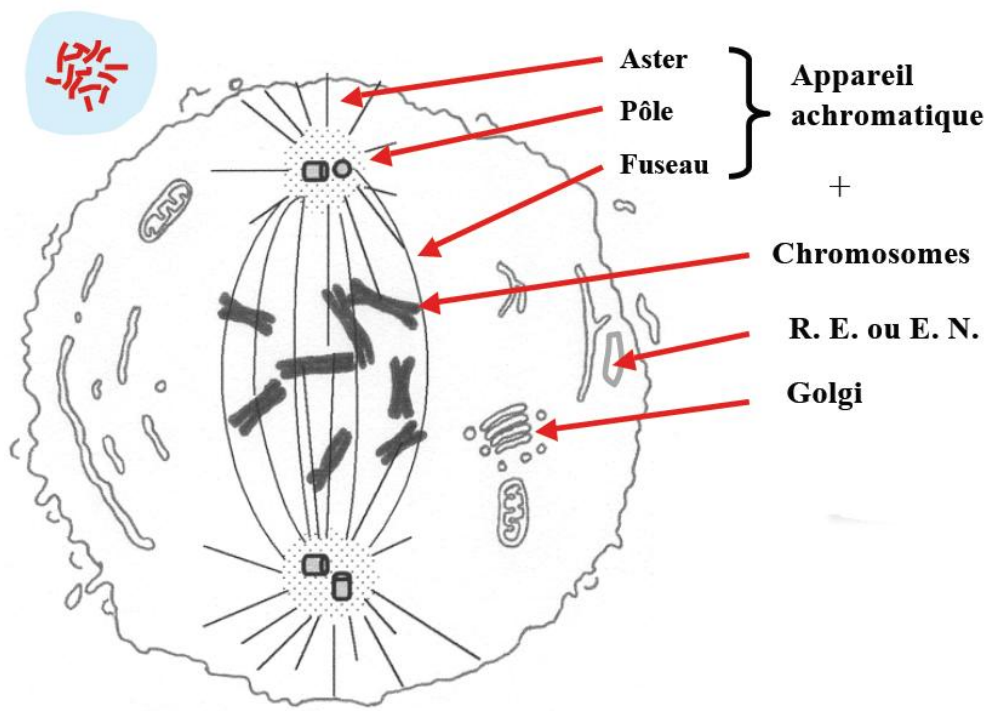
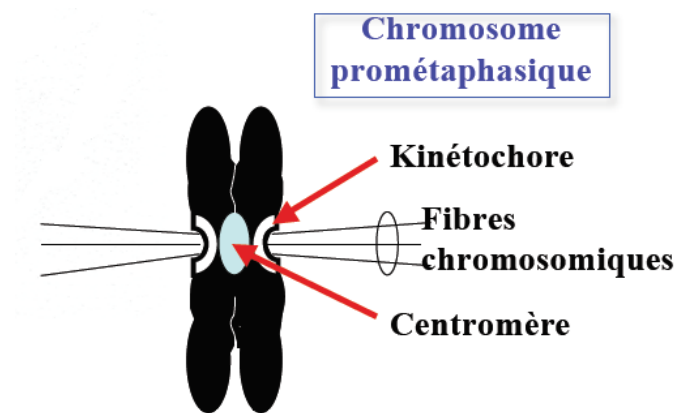
L'enveloppe nucléaire qui s'est disloquée au début de la prométaphase se trouve **dispersée en saccules membranaires** du réticulum. On ne peut pas les discerner (*sauf en fluorescence, avec des protéines membranaires spécifiques de la membrane interne*). Ces saccules se disposent autour de la figure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

Événements « nucléaires »

- **Chromosomes, chromatides**

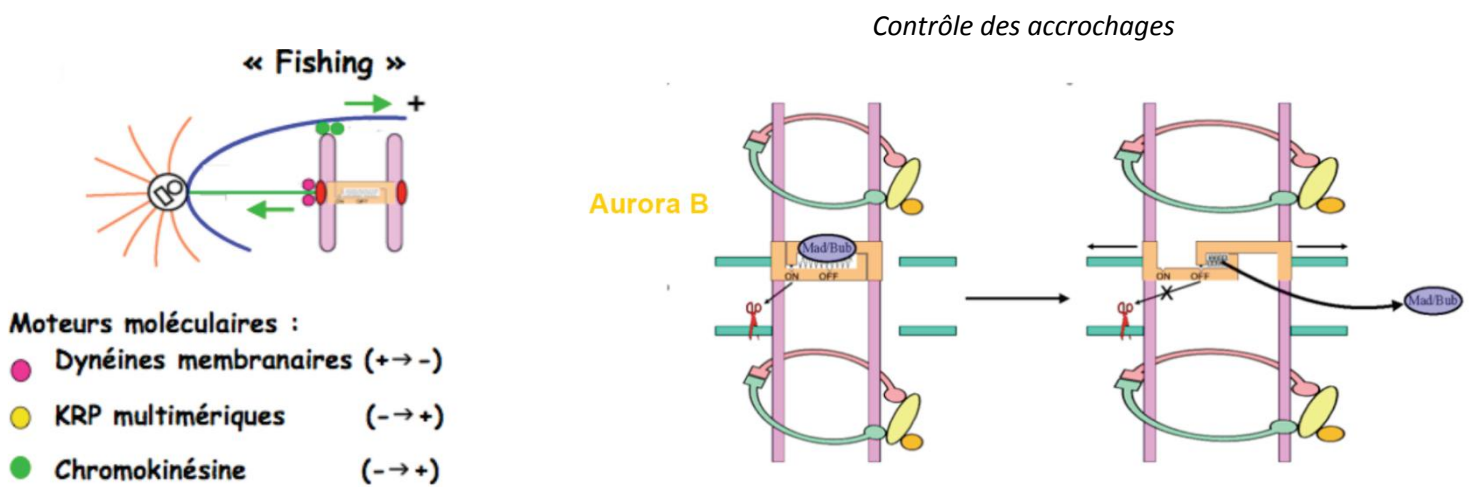
Les chromosomes continuent leur condensation. Les **2 chromatides sont discernables, mais restent étroitement accolés**. Cela donne aux chromosomes un aspect dédoublé, plus épais et plus court qu'en prophase. Le **centromère** apparaît comme un « étranglement » des chromosomes ou **constriction primaire**.

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.



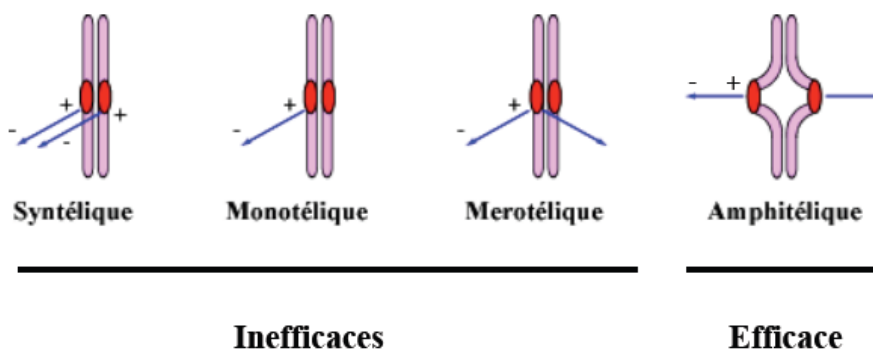
- **Mouvements des chromosomes**

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 (accrochement monotélique) 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. Un dispositif important que nous verrons à l'œuvre dans l'étape suivante, le **dispositif de contrôle des accrochages** (responsable du point de contrôle du fuseau) évalue le **degré de tension centromérique**. La force développée par les chromokinésines ne passe pas par les centromères. Via la kinase Aurora B, il va **progressivement détacher les microtubules du kinétochore**, ce qui diminue la force de traction polaire et aide les chromokinésines à rapporter le chromosome dans le plan équatorial. Finalement une autre fibre issue du pôle opposé s'ancre à l'autre kinétochore. La mise sous tension du centromère inactive le système de contrôle qui ne détache plus les microtubules. Le mouvement s'amortit progressivement : les deux forces de traction finissent par s'équilibrer au niveau du plan équatorial.



La prométaphase est très longue car il faut attendre que tous les chromosomes soient ancrés à deux fibres chromosomiques issues de chaque pôle ou accrochement amphitélique. Tous les autres accrochements, monotéliques, syntéliques ou mérotéliques, non fonctionnels, doivent être éliminés pour passer le point de contrôle du fuseau. Comme on peut le remarquer, dans tous ces cas, les centromères ne sont pas sous tension, le système correcteur reste fonctionnel et décroche les microtubules, permettant d'arriver à un accrochage efficace, c'est à dire amphitélique.

Différents types d'attachement



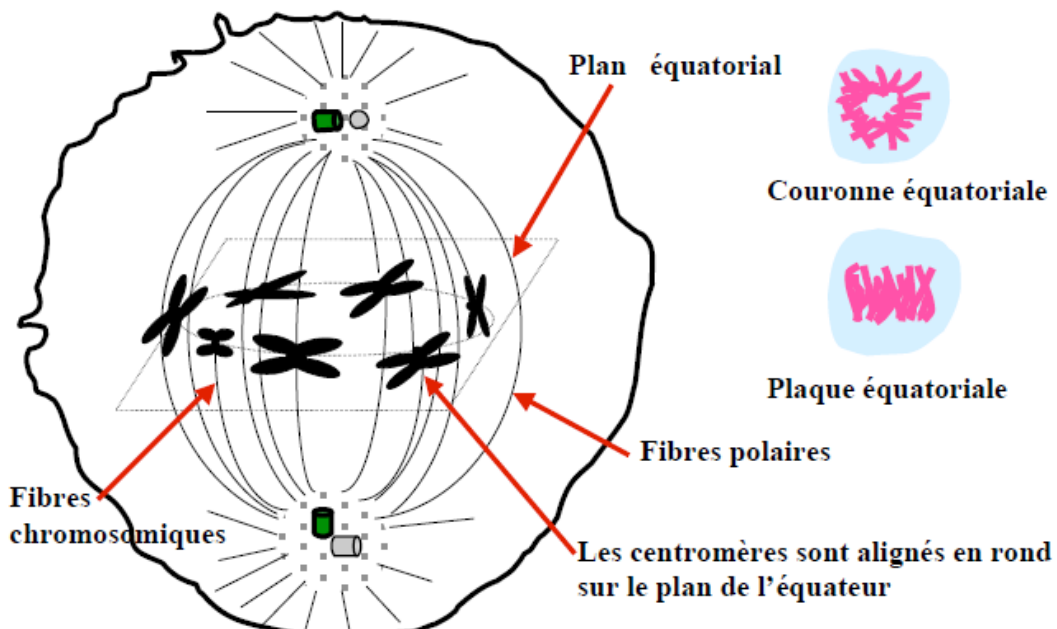
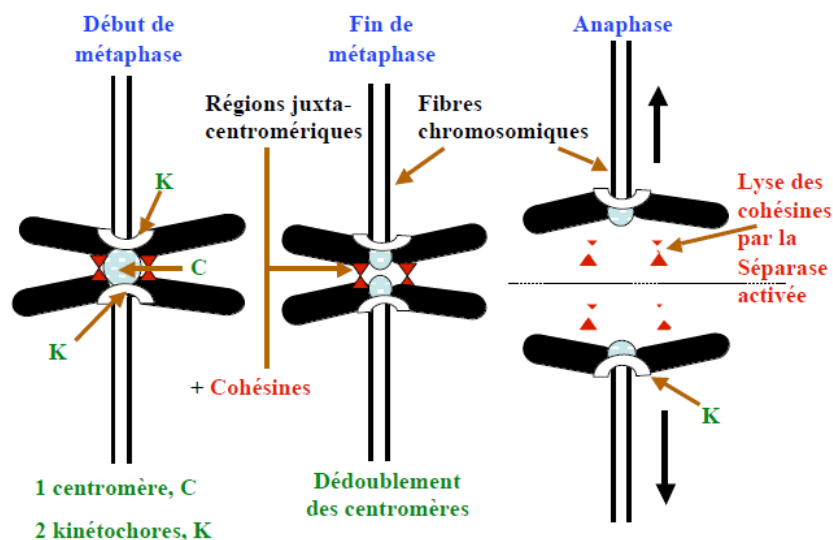
Métaphase

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.

Plaqué équatoriale : aspect des chromosomes

Les chromosomes sont immobilisés dans la région médiane ou **équateur** du fuseau. Ils forment une couronne (en vue polaire) = **la couronne équatoriale** ou **plaqué équatoriale** (en vue de profil). Les chromatides sont individualisés sur toute leur longueur sauf dans la région du centromère, donnant l'image classique du chromosome métaphasique en X. 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.

Séparation des chromatides



Anaphase

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.

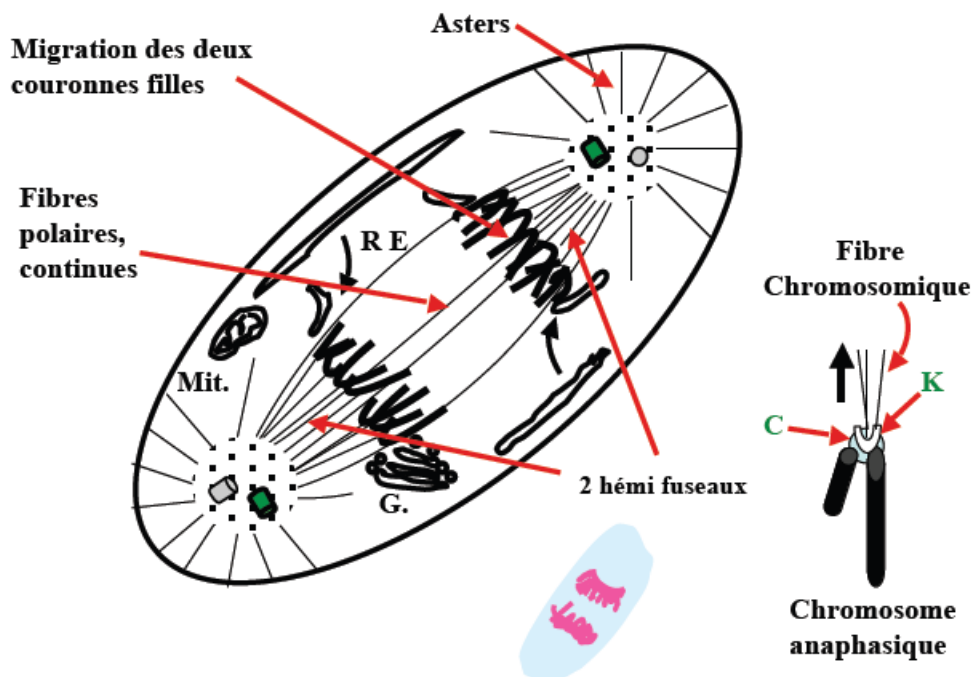
Hémi-fuseaux

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

Aspect de la cellule

De la prométaphase à la métaphase et jusqu'au début de l'anaphase (anaphase A), la cellule était sphérique. Dans un deuxième temps de l'anaphase, la cellule s'allonge par reprise de la polymérisation des MT chevauchants du fuseau (Anaphase B).

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



Télophase et cytotdiérèse

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 **cytotdiérèse** 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

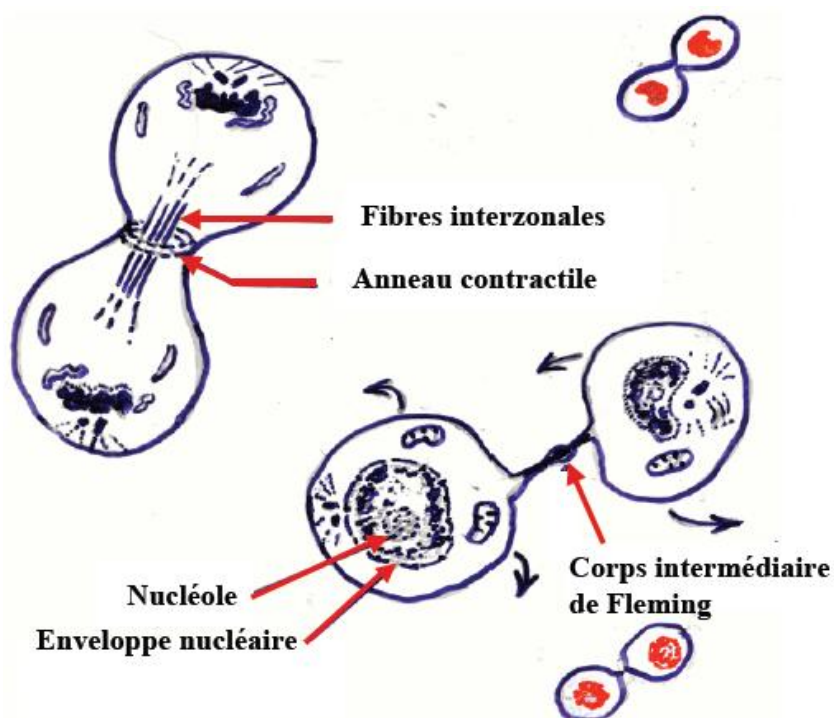
- **Aux pôles**

On assiste à une agglutination des chromosomes entre eux ou tassement polaire. Des saccules membranaires s'accolent 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 (les centres fibrillaires sont les derniers à se compacter et les 1^{er} à se décompacter).

- **Le cytoplasme**

Il continue la 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.

Les organites se répartissent de façon aléatoire entre les deux cellules filles.



Mécanismes 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 régulé par des kinases particulières, les **CDK** (Cycline dependant kinase) qui furent identifiées simultanément par 3 équipes, dont une montpelliéraine : M. DOREE. Le déroulement du cycle cellulaire est contrôlé par différents points de contrôle, dont le dernier, le point de contrôle du fuseau, a lieu lors de la mitose.

Schématiquement, on peut résumer le déroulement de la phase M en 3 temps successifs

La 1^{ère} 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** :

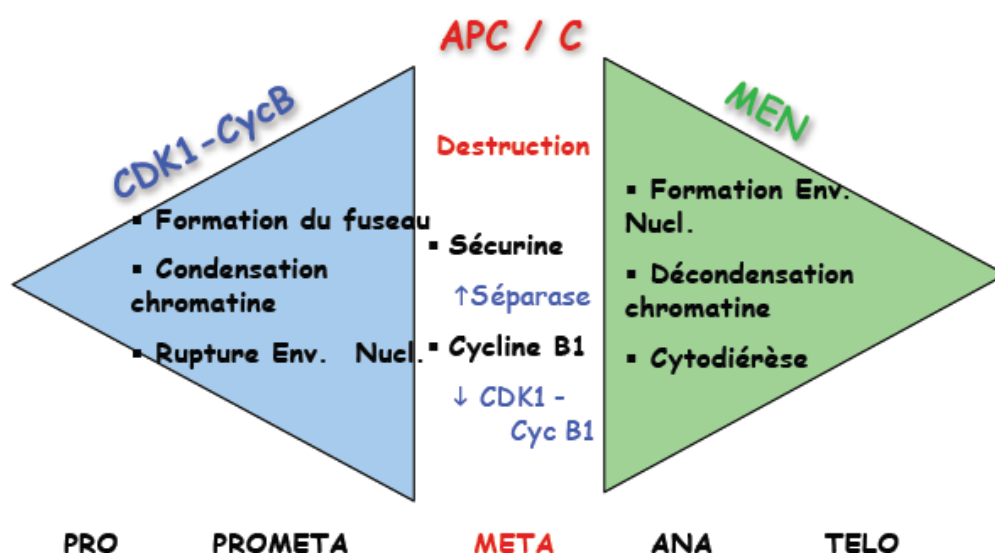
- Formation du fuseau : activation des catastrophines (dépolymérisation des MT labiles)
- Condensation de la chromatine
- Rupture de l'enveloppe nucléaire : phosphorylation des lamines

La 2^{ème} étape ou **transition métaphase – anaphase** est une étape brutale reposant sur une **activation** d'un système d'ubiquitylation, le complexe **APC/C** (Anaphase Promotting 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

Cette activation correspond au dernier point de contrôle du cycle, le **point de contrôle du fuseau**, au-delà duquel, l'évolution est irréversible, quelle qu'en soit les conséquence pour la cellule.

La 3^{ème} 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 2ème moitié de la mitose et de la cytotidérèse et résulte initialement de la libération d'une **phosphatase** (*cdc14*) maintenue séquestrée initialement dans le matériel péricentriolaire puis au niveau des centromères.



Le point de contrôle du fuseau

Dernier point de contrôle du cycle cellulaire, il **commande** de façon irréversible la **transition métaphase-anaphase**, quelles qu'en soient les conséquences pour la cellule. Il **repose sur le dispositif de détection de la tension centromérique** : l'activité de la kinase Aurora B persiste tant que le centromère n'est pas sous tension. Cela a 2 conséquences majeures :

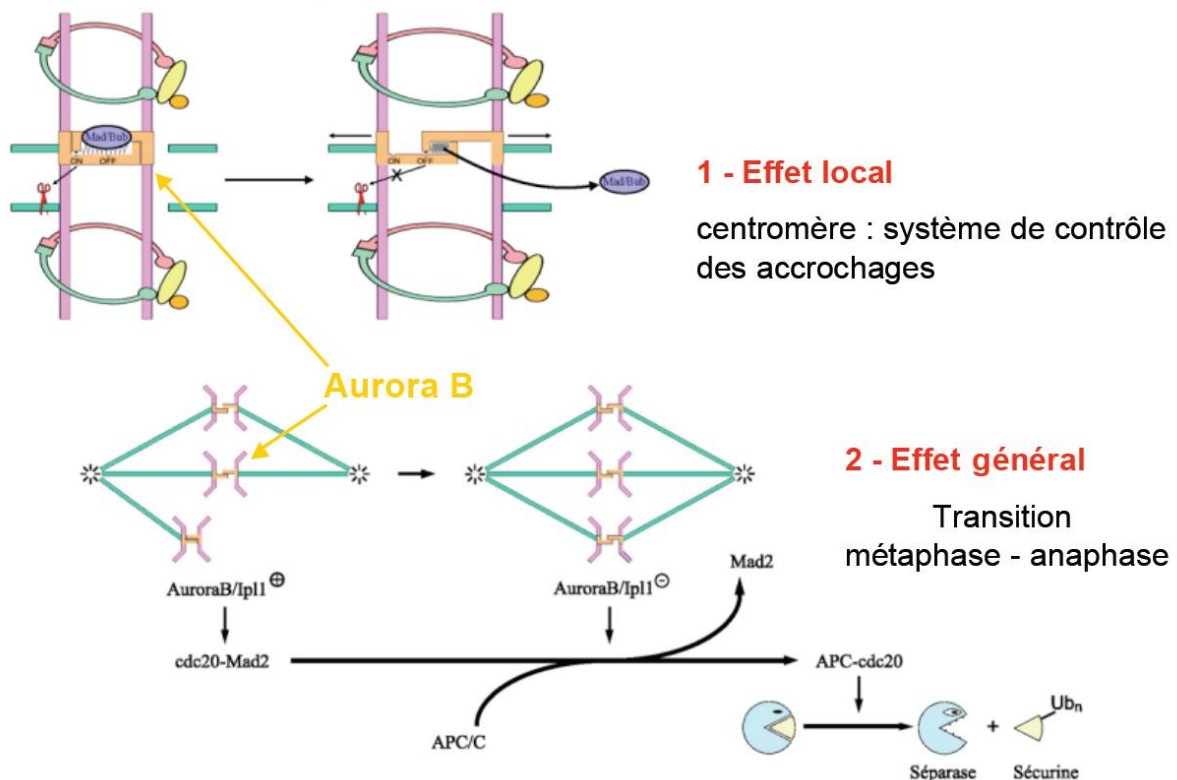
Locale : Aurora B permet de décrocher progressivement les microtubules, aidant les chromokinéases à rapporter la paire de chromatides sœurs en région équatoriale (en diminuant la traction polaire) pour autoriser un accrochage amphitélétique : « **dispositif de contrôle des accrochages** »

Générale : l'extinction d'Aurora B, lorsque toutes les paires présentent un accrochage amphitélétique (séparation correcte des chromatides sœurs entre les 2 pôles) **libère l'activateur du complexe APC/C** (*cdc20*, fixé transitoirement sur les centromères).

Cet événement est responsable de la **destruction de la sécurine et des cyclines B1**.

La séparase coupe alors les dernières cohésines, libérant simultanément les chromatides (transition métaphase-anaphase). L'inactivation de la kinase CDK1 – Cycline B1 autorise à la sortie de la mitose, sous le contrôle du MEN.

Ceci constitue le point de contrôle du fuseau.

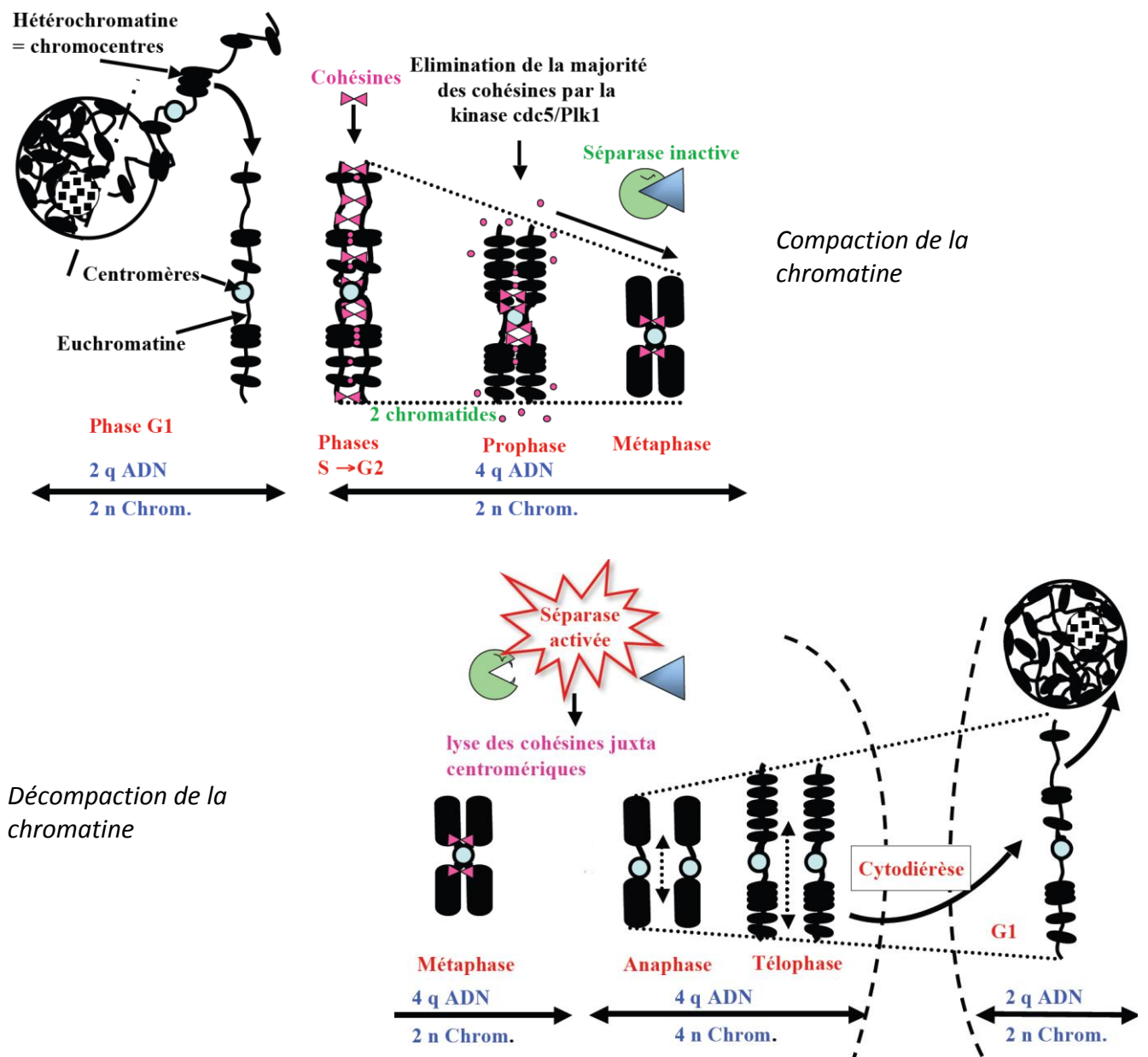


Compaction de la chromatine

Cycle compaction-décompaction

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



Rappel moléculaire

Vous avez vu dans les cours sur la structure nucléaire, l'organisation de la chromatine interphasique avec ses 3 premiers niveaux de pliements :

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

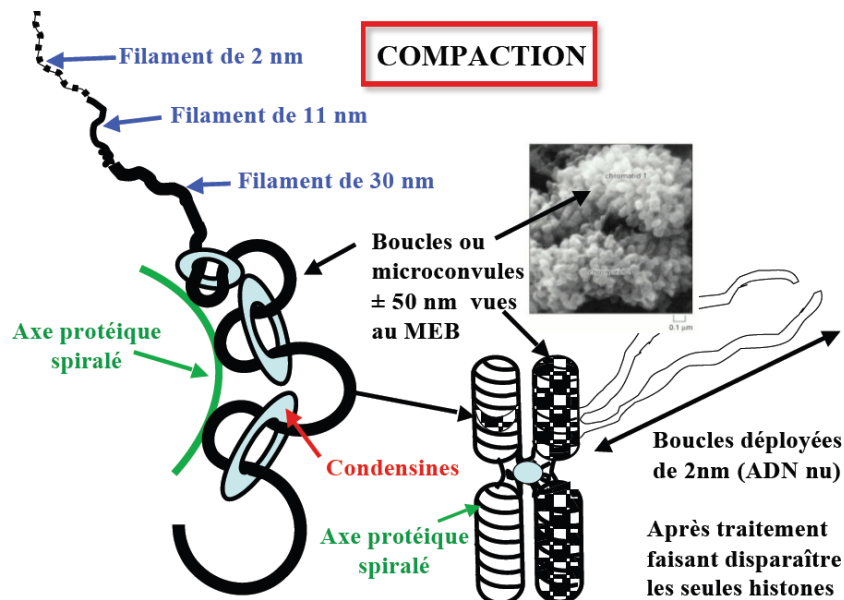
Lors de la 1ère moitié de la mitose, les chromosomes interphasiques subissent **2 niveaux de compaction supplémentaires** :

- **Condensation des domaines en boucles** par les condensines. Elles spiralent la fibre de 30 nm. Cela forme le chromosome prométaphasique 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 microconvules (visibles en MEB). L'ensemble décrit le chromosome métaphasique tel qu'on peut les observer sur un caryotype conventionnel.

Si on relargue certaines protéines (histones, condensines, ...) par des techniques physicochimiques, 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 (2nm). Elles représentent l'ADN totalement déroulé des domaines en boucle.

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

- Modification des histones nucléosomales H3 (phosphorylation)
- Fixation des condensines



Formation et rôle 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.

Centrioles, microtubules, fibres

L'entrée en mitose est caractérisée par une **extrême instabilité des MT labiles** (demi-vie des MT labiles : 10 min en interphase à 30 sec en 1^{ère} partie de mitose) 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 γ 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.

Rôle des moteurs moléculaires du cytosquelette

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

- **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.

- **Fibres polaires (continues ou chevauchantes)**

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 :

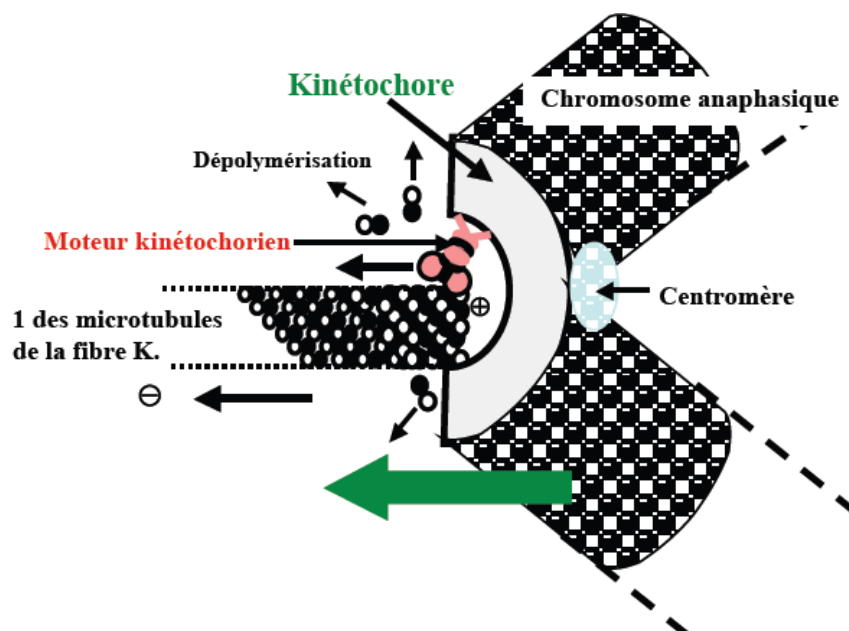
- ⇒ **Répulsion des asters** en début de mitose (prophase et prométaphase)
- ⇒ **Eloignement des pôles** après la levée du frein centromérique (cohésines juxtacentromériques) en anaphase, associé à une reprise de la croissance des MT chevauchants. Cela correspond à l'**anaphase B**.

- **Fibres kinétochoriennes**

En MET, les **kinétochores** apparaissent 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.

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

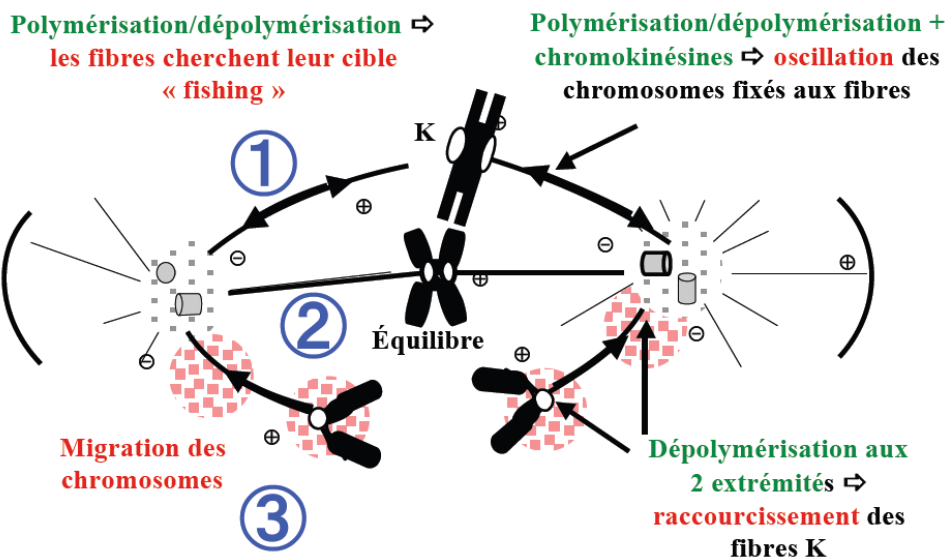


Prométaphase : cette fixation tracte les chromosomes vers les pôles. Les **chromokinésines** fixées sur les bras des chromosomes courent sur les MT homolatéraux les ramènent vers la zone équatoriale. Ces tractions antagonistes expliquent les **mouvements de va et vient** des chromosomes précédant leurs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

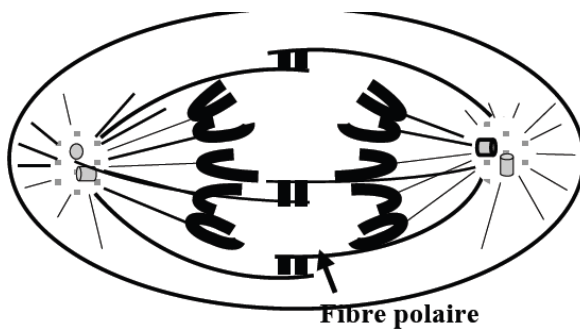
Métaphase : l'**équilibre des tractions** par chaque pôle stabilise dans le plan équatorial, tant que persiste les cohésines juxta-centromériques.

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).

Séparation des chromatides en 3 temps

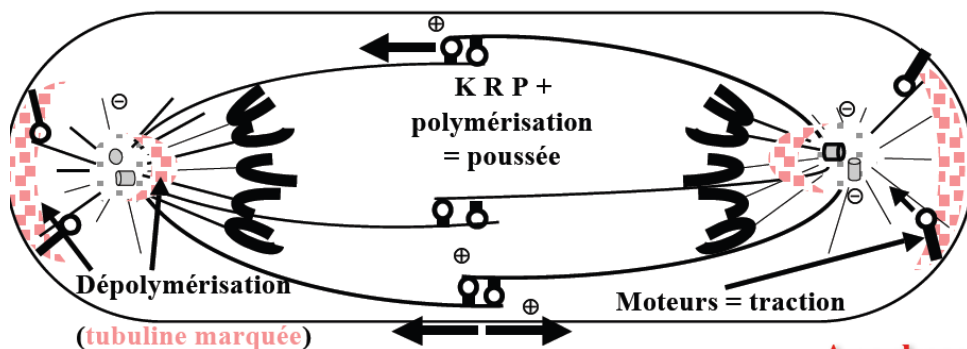


temps : ① prométaphase, ② métaphase, ③ anaphase



Dépolymérisation des MT kinétochoriens (extrémités + et -)

Anaphase A



Reprise de la croissance des MT chevauchants

Anaphase B

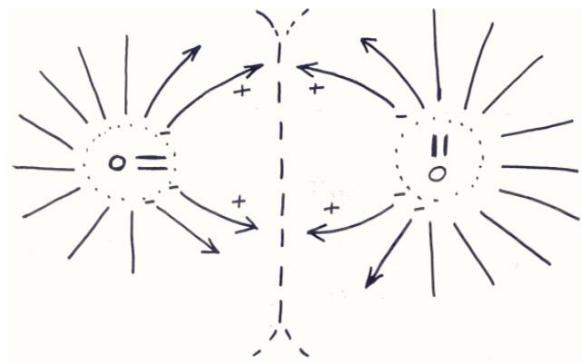
Formation des deux cellules filles

Rôles des asters

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

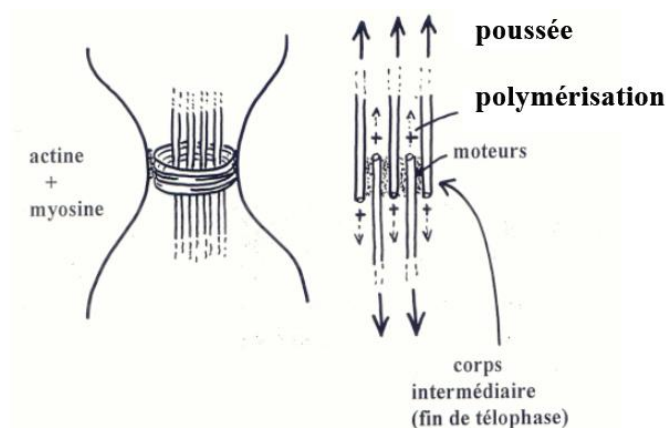
Expérimentalement, si on déplace artificiellement les deux pôles par micromanipulation, on constate que le clivage se fait toujours à équidistance des deux pôles, même en l'absence de chromosomes. Les pôles jouent donc un rôle primordial dans la localisation de la zone de clivage (ovocyte et globule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

Rôle des asters dans la détermination du lieu de clivage



Anneau contractile, corps de Flemming

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



Organites et mitose

Globalement, les organites cytoplasmiques se répartissent entre les 2 cellules filles **au prorata de la répartition cytoplasmique, lors de la cytotéière.**

- **Réticulum et Golgi** se répartissent entre 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

Il faut au moins une mitochondrie et un peroxysome dans chaque cellule fille

Pathologies de la mitose

Anomalies spontanées (les anomalies provoquées, notamment par les agents pharmacologiques, seront vues par ailleurs)

Inhibition de la cytotodièrese

Tous les stades de la mitose se déroulent normalement. Mais **la cytotodièrese 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 (ex : les ostéoclastes) et quelques rares cellules (hépatocytes, ..)

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

Troubles de la caryocinèse

- **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)

- **Endomitose**

C'est le **même phénomène** mais **répété plusieurs fois**. On aboutit à une **cellule mononucléée polyploïde** 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.

- **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 $2 \times 2^{10} n$ contenu en ADN, mais seulement 2n 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 épaissements localisés ou bourgeonnement au niveau des zones de transcriptions.

Mitoses pluripolaires

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.

Amitose

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.