

BIOLOGIE

Chapitre 9: LA DIVISION CELLULAIRE

La division cellulaire est une des propriétés fondamentales de tous les types cellulaires. Chez les organismes eucaryotes, les organismes unicellulaires se divisent si elles ont suffisamment de nutriments: c'est la présence ou non de ces nutriments qui règle leur aptitude à se diviser.

Chez les organismes eucaryotes pluricellulaires, de nombreux facteurs règlent la division cellulaire. Par exemple, ce ne sont pas toutes les cellules d'un organisme pluricellulaire qui vont se diviser: les cellules musculaires squelettiques ne se divisent pas car elles sont hyperdifférenciées et ont donc perdu cette aptitude au profit d'autres fonctions.

La division cellulaire se fait en deux grandes étapes:

- La Caryocinèse ou Caryodiérèse, autrement dit la division du noyau,
- La Cytocinèse ou Cytodiérèse, c'est-à-dire la division du cytoplasme.

Généralement cette division cellulaire se fait avec la disparition de l'enveloppe nucléaire, ou division ouverte, sans noyau. Dans d'autres cas spéciaux, il peut s'agir d'une division fermée.

Il existe deux grands types de division cellulaire:

- La MITOSE qui est universelle. Elle concerne toutes les cellules. Elle permet de donner deux cellules à partir d'une seule.
- La MEIOSE, division spécifique aux cellules gonadiques. Les cellules souches, sont appelées les *gonies* (ovogonies ou spermatogonies). A partir d'une seule cellule, la méiose permet d'en avoir 4.

A. LE CYCLE CELLULAIRE

Le cycle cellulaire est le comportement d'une cellule qui se perpétue de génération en génération: de la naissance de la cellule jusqu'à sa division, et ce motif se répète dans le temps de manière cyclique.

Entre deux cycles, on parle d'interphase. On peut donc dire qu'un cycle correspond à une interphase suivit d'une division.

Pendant l'interphase, on ne voit pas grand chose, sinon que le volume cellulaire double. en effet il y a fabrication de matière vivante pour avoir deux exemplaires lors de la division.

Une cellule fabrique toujours des glucides, lipides, protéines et de l'ARN pendant l'interphase, mais pas tout le temps de l'ADN.

On peut grâce à ça définir 3 phases dans l'interphase.

A la naissance de la cellule, on dose une quantité x d'ADN qui reste stable pendant un certain temps. Puis progressivement cette quantité double pour devenir $2x$ et se stabilise enfin jusqu'à la mitose.

- *Phase S*: C'est la phase de synthèse d'ADN (la quantité passe de x à $2x$). Elle est très importante car les deux autres phases sont décrites par rapport à la Phase S.

- *Phase G₁*: (Gap1) C'est le premier intervalle entre la naissance et la phase S.

- *Phase G₂*: (Gap2) C'est le deuxième intervalle après la phase S, avant la mitose.

La durée de la phase S est à peu près constante, en revanche, la phase G₁ peut varier beaucoup en fonction des cellules, et G₂ peut varier également, mais moins que G₁. Ainsi la durée de l'interphase peut être très variable: en effet, une cellule peut se diviser 3 fois par jour ou ne se diviser qu'une fois par an.

Cette différence se fait surtout à cause de la phase G₁.

Durant cette phase G₁ se fait la synthèse de très nombreuses protéines nouvelles qui s'accumulent. Ce sont des protéines de régulation ou de contrôle du cycle cellulaire.

Pendant cette phase, et un tout petit peu pendant la phase S, la cellule atteint un point que l'on appelle *point de restriction* du cycle cellulaire.

Il s'agit d'un point de non retour: quand une cellule a atteint cette étape de G₁, elle n'a pas d'autre choix que de continuer les autres phases et d'aller inévitablement vers une division.

Les cellules qui ne se divisent pas sont en fait des cellules qui n'arrivent pas à atteindre ce point de restriction.

Pendant la phase S se fait le processus de duplication de l'ADN, et donc aussi la duplication de toutes les protéines du noyau. Ceci implique donc la synthèse de nouveaux ARN pour fabriquer ces protéines.

Concernant les nucléosomes, ou les deux héli-nucléosomes, on parle de processus conservatif: les histones sont dupliqués, mais les anciens se rassemblent pour reformer un nucléosome et les nouveaux forment le nouveau nucléosome, ils ne se mélangent pas.

Les anciens nucléosomes se placent sur les chaînes de réplication les plus avancées et réciproquement.

Ils se forment par processus d'autoassemblage en commençant par les H₃ et H₄ puis H_{2A} et H_{2B}.

Les protéines non-histones sont synthétisées et s'associent très vite aux molécules d'ADN.

La réplication de l'ADN ne se fait pas en commençant par un bout pour arriver à l'autre car ce serait trop long, mais elle commence en plusieurs endroits, appelés *Points d'initiation*.

On parle alors d'*Unités de Réplication* ou *Réplicons*. Ces processus ne sont pas synchronisés les uns par rapport aux autres: ils démarrent en décalé.

La phase G₂ correspond au début de la condensation de la fibre chromatinienne ou de différenciation morphologique des chromosomes. La fibre nucléosomique se replie en organisations d'ordres supérieurs, ce qui nécessite de nouveaux ARN et de nouvelles protéines qui n'interviennent pas naturellement, mais grâce à l'intervention du contrôle de la cellule.

B- LA DIVISION CELLULAIRE

1- La mitose

Ce processus de division concerne toutes les cellules sauf celles qui ne se divisent pas, ainsi que les cellules des gamètes.

À partir d'une cellule à $2n$ chromosomes, c'est-à-dire une cellule diploïde, on obtient deux cellules identiques diploïdes elles aussi. On parle alors de transmission de l'information génétique.

Dans le cytoplasme, il existe un système microtubulaire qui forment les deux hémifuseaux de division.

Chez les cellules animales, les microtubules des fuseaux sont accrochés au niveau des centrioles: on parle alors de mitose *astérienne*.

Chez les cellules végétales, les centrioles n'existent pas, donc on parle de mitose *anastrale*.

Une mitose est une succession d'événements qui intéressent le noyau (le matériel génétique) et le cytoplasme.

a- La Prophase

Au premier stade de la division, l'enveloppe nucléaire est toujours visible, elle commence juste à disparaître en fin de prophase.

Les chromosomes commencent leur condensation et on arrive à les voir en microscopie photonique. À peu près vers la moitié de la prophase, les chromosomes sont partiellement dédoublés en 2 chromatides, c'est-à-dire l'ébauche de 2 chromosomes fils.

Ils sont encore reliés au niveau du *centromère*, ou *constriction primaire*. Ce point d'attachement des deux chromatides peut avoir une position variable qui peut être le centre ou décalée. C'est cette position qui permet le classement des chromosomes dans le caryotype.

Le centromère est une répétition de motifs d'ADN particuliers. Dans certains cas on dit que c'est une zone d'ADN qui n'est pas encore répliquée, mais ce n'est pas vrai dans tous les cas.

A ce niveau s'élabore une structure protéique, appelée *Kinétochore*. Il s'agit d'un manchon protéique qui se différencie au niveau du centromère.

Les Kinétochores sont codés par l'ADN des régions centromériques.

Qui dit protéine, dit anticorps. On peut donc remarquer par détection de ces kinétochores qu'ils existent tout le temps, dans tous les états de la chromatine. On peut la localiser à n'importe quel moment de la vie de la cellule, même pendant l'interphase, mais simplement, elle devient plus facilement visible lorsque la fibre chromatinienne est organisée sous forme de chromosomes.

Il y a un kinétochore par chromosome ou par chromatide, mais il y en a 2 s'il y a deux chromatides, comme dans le cas de la division cellulaire.

Si les fibres microtubulaires se mettent en place, l'enveloppe nucléaire disparaît, c'est la fin de la prophase et on ne parle plus de noyau. Cette disparition est anticipée par la disparition des nucléoles.

La fin de la prophase est aussi appelée *Prométaphase* ou *Prémétaphase*. Elle précède de peu la métaphase.

b- Prémétaphase

On voit très distinctement apparaître les kinétochores auxquels viennent se coller certains microtubules du fuseau.

Le Kinétochore a une organisation structurale particulière: il ne s'agit pas d'une membrane biologique, et pourtant, on peut l'observer sous forme tripartite: une zone claire (300A) entourée de 2 bandes sombres (400A). Les microtubules viennent s'accrocher au niveau de ces structures par leur extrémité positive. On les appelle fibres kinétochoriennes.

Cette structure est très importante pour orienter les chromosomes afin qu'ils puissent se diviser convenablement.

Si on détruit les kinétochores par laser, les microtubules ne peuvent plus s'accrocher aux chromosomes, qui ne sont donc pas orientés sur le fuseau de division.

Le nombre de fibres associées à chaque kinétochore est variable selon les espèces: chez les levures, il n'y en a qu'un seul, alors qu'on peut en trouver 30-40 dans l'espèce humaine.

A ce stade, il y a deux héli-fuseaux de division qui s'interpénètrent pour en former un seul. Les chromosomes sont clivés ou partiellement clivés en deux chromatides. Elles sont réunies au niveau du centromère.

Les chromosomes sont placés n'importe comment et doivent donc bouger pour se positionner correctement. Une fois ce placement réalisé, on parle de métaphase.

Les chromosomes sont soumis à deux forces polaires d'intensités inégales.

Au début, ce sont des forces qui tirent les chromosomes vers l'équateur: ce mouvement se fait grâce aux fibres kinétochoriennes qui permettent leur orientation sur la plaque équatoriale.

c- La Métaphase

La Métaphase est le stade stable de la division mitotique. Les chromosomes sont positionnés sur la plaque équatoriale.

Les fibres kinétochoriennes, plus les hémifuseaux rassemblés est appelé *Fuseau de Division*. Les forces polaires sont équilibrées à ce stade de la division, et les chromosomes ainsi placés ne bougent plus.

La métaphase est considérée comme un état statique pendant lequel les chromosomes restent à un niveau déterminé du fuseau de division.

d- L'Anaphase

Cette phase n'est plus du tout un stade statique. Les chromosomes se partagent en deux paquets identiques: pendant la métaphase, les deux chromatides de chaque chromosomes étaient reliés au niveau du centromère. A l'anaphase, les deux chromosomes fils se séparent totalement: on ne parle donc plus de chromatides, car on considère deux chromosomes distincts fils. Dans certains cas, cela correspond à l'achèvement de la duplication de l'ADN au niveau du centromère.

Les chromosomes fils migrent ensuite aux deux pôles grâce à un processus d'ascenseur polaire. Si le partage ne s'établit pas de cette manière, la mitose est qualifiée d'anormale.

Ce déplacement des chromosomes se fait grâce à deux causes:

- Un phénomène de traction des deux côtés (des deux pôles): on parle d'Anaphase A.
- Un phénomène de poussée au niveau de l'équateur: on parle d'Anaphase B.

Ce mouvement se fait à une vitesse d'environ 1micron/minute.

- ANAPHASE A: Ce processus est très compliqué. Il consiste à la dépolymérisation du microtubule au niveau positif, mais se recolle automatiquement au kinétochore. Ceci ne nécessite pas de dépense énergétique, mais se fait en fonction d'un stimuli chimique (par exemple l'augmentation du taux de calcium).

- ANAPHASE B: Ce phénomène de poussée simultanée avec l'anaphase A correspond à un allongement de microtubules différents des microtubules kinétochoriens en se polymérisant au niveau de la plaque équatoriale. Ce processus implique une dépense énergétique. On parle de croissance microtubulaire interzonale.

Il existe encore un troisième phénomène correspondant à un glissement des microtubules non kinétochoriens les uns par rapport aux autres. On peut observer des ponts qui les unissent dans les zones équatoriales. Ces ponts sont faits de protéines de la famille des kinésines (MAPs motrices). Ce processus nécessite la présence d'ATP, d'ions Magnésium et de nucléotides du type GTP, nécessaires à la polymérisation.

e- La Téléphase

Pendant cette étape de la division mitotique se fait la reconstitution des noyaux (fin de la caryodiérèse) et le cytoplasme se divise (cytodiérèse).

Les chromosomes reprennent leur forme d'origine: ils paraissent s'allonger, ils se décondensent. Les deux enveloppes nucléaires se reforment sous la dépendance de la Lamina.

Au début les deux lots de chromosomes se trouvent à leurs pôles. Puis les fibres du fuseau de division regressent à partir des extrémités polaires.

A la fin de la division, au niveau de l'équateur, les microtubules non kinétochoriens s'entourent d'un manchon (corps visibles en microscopie électronique à transmission appelés *Stembodies*). En fin de téléphase les fuseaux ont complètement regressé. Il n'y a plus de trace ni de fuseau, ni de stembodies, l'enveloppe nucléaire se reforme autour des deux groupes de chromosomes et le cytoplasme se coupe en deux. Enfin les chromosomes se décondensent complètement.

f- La Cytocinèse

* Chez les Cellules Animales

Elle se fait selon un processus d'étranglement, c'est-à-dire un pincement du cytoplasme qui se fait dans la zone équatoriale de la cellule et ceci jusqu'en fin de téléphase.

Au niveau de l'équateur de la cellule se met en place un *sillon de division* avec une structure cytosquelettique pour former un *anneau de division*, c'est-à-dire un anneau contractile. Il est quasiment collé au plasmalemme et est constitué d'un réseau de filaments protéiques de 60 à 70Å.

On y trouve des microfilaments d'actine dont la forme et l'organisation déterminent l'épaisseur de l'anneau.

On a également mis en évidence la présence de myosine ce qui permet de faire une interprétation quant au fonctionnement de cet anneau:

Les microfilaments d'actine sont reliés au plasmalemme par les protéines alpha-actinine. Entre deux microfilaments d'actine se trouve un filament de myosine qui peut glisser par rapport à ces deux microfilaments d'actine, comme dans les cellules musculaires. Par ce principe, on tire sur le plasmalemme pour mener à un étranglement complet du cytoplasme.

Après cela, les deux cellules sont reliées par un mince *tractus cytoplasmique* correspondant à l'anneau. Puis il y a rupture et les deux cellules filles gardent une morphologie en forme de poire à cause des microtubules interzonaux restants.

* Chez les Cellules Végétales

Une cellule végétale est emprisonnée dans une carapace pecto-cellulosique. Par conséquent, l'étranglement est impossible à cause de cette rigidité membranaire. Le fonctionnement est donc assez similaire, excepté qu'il n'y a pas d'anneau ni de sillon de division.

La cellule végétale possède beaucoup de saccules formant l'appareil de Golgi, et au niveau des dyctiosomes, au moment de la division, des vésicules golgiennes viennent de coller entre les microtubules du fuseau de division sur le plan équatorial. Cet alignement est appelé *Phragmoplaste* (Rq: le nom n'est pas adéquat car les phragmoplastes n'ont rien à voir avec les différents plastes des cellules végétales).

Les microtubules disparaissent plus vite que chez les cellules animales, et les vésicules intercalées fusionnent entre elles et avec le plasmalemme.

Dans ces vésicules se trouve une substance qui permettra de reconstituer la membrane pecto-cellulosique limitante de deux cellules.

La séparation des deux cellules se fait à peu près complètement, mais il reste parfois des ponts qui semblent unir deux cellules voisines. On appelle ces ponts *plasmodesmes*.

C'est la trace qui a permis de déterminer la manière dont les cellules végétales se sont séparées.

g- Mitose Anormale, Atypique ou Pathologique

Normalement, une cellule animale ou végétale possède n ou $2n$ chromosomes. On les appelle alors cellules haploïdes ou diploïdes. En règle générale, on les dit *euploïdes*.

Si la mitose présente des défauts:

- on peut avoir un nombre anormal de jeux de chromosomes: $3n$, $4n$, $5n$, ... On parle donc de cellules triploïdes, tétraploïdes, etc., globalement de cellules polyploïdes, mais toujours euploïdes car elles possèdent un nombre entier de jeux de chromosomes.

- on peut par contre obtenir des cellules avec des jeux incomplets de chromosomes ou au contraire des jeux ayant des chromosomes surnuméraires: Si pour une paire donnée la cellule ne possède qu'un seul chromosome, on parle de cellule monosomique pour ce chromosome, si au contraire elle en possède 3 au lieu de 2, il s'agit d'une cellule trisomique pour cette paire de chromosomes. On appelle respectivement ces deux pathologies *Monosomie* et *Trisomie*.

2- La Méiose

La méiose est un processus de division très différent de la mitose: en effet, à partir d'une cellule diploïde, on obtient 4 cellules haploïdes. Ce sont les gamètes qui peuvent s'associer (d'individus différents mâle et femelle) par deux pour donner une cellule-oeuf.

Elle correspond en gros à une succession de deux mitoses:

- Une mitose *réductionnelle* qui permet la réduction du nombre de chromosomes,
- Une mitose *équationnelle* qui est une mitose traditionnelle.

La première mitose se caractérise par une prophase très longue, suivie d'une métaphase assez classique, puis une anaphase avec une dynamique particulière et enfin une télophase très courte, étant donné que la décondensation des chromosomes ne se fait pas, puisqu'elle est suivie directement par une deuxième mitose.

Cette deuxième étape possède une prophase très courte, pour les mêmes raisons que précédemment, les chromosomes sont déjà condensés puis le reste de la division très classique.

En théorie, il y a une cytokinèse en fin de chaque mitose ce qui donne donc 4 cellules.

Dans ce type de divisions, la recombinaison génétique se fait pendant la première prophase.

a- La Mitose Réductionnelle

* La Prophase

La première prophase est très longue puisqu'elle occupe environ 90% de la durée totale de la méiose.

Elle est en fait subdivisée en stades ponctués d'événements caractéristiques.

- LEPTOTENE (Leptos=fins, filaments)

A ce stade, les chromosomes apparaissent comme au début de n'importe quelle prophase mitotique. Le noyau est encore identifiable. On peut dénombrer les chromosomes.

La prophase étant précédée d'une phase S chaque chromosome possède 2 chromatides, mais à ce stade, bien qu'elles soient présentes, elles sont indissociables.

Une paire de chromosomes homologues correspond à deux chromosomes qui portent une information génétique homologue, c'est-à-dire qu'ils portent des gènes équivalents mais pouvant déterminer des caractères un peu différemment.

- ZYGOTENE (Zygo=union)

Durant cette étape de la première prophase de la méiose, les chromosomes homologues s'unissent grâce à un processus de reconnaissance et d'appariement.

On parle alors de *Tétrades* de matériel génétique (4 chromatides ensemble donc 4 copies de l'information génétique).

L'appariement se fait sur toute la longueur des chromosomes, soit en commençant par le milieu et en progressant petit à petit en position centrifuge, ou à l'inverse en commençant par les extrémités pour progresser petit à petit en position centripète.

- PACHYTENE (Pachy=épais)

Les chromosomes apparaissent épais: l'appariement s'est fait tout le long des chromosomes. C'est l'étape où la condensation est la plus avancée. A ce stade, en général, on commence à apercevoir les chromatides des chromosomes.

Chaque chromosome est partiellement clivé et possède donc toujours son centromère. Ils sont donc assemblés par deux sous forme de tétrades.

On commence également à voir se mettre en place les événements cytosquelettiques, comme la constitution du fuseau de division par les fibres microtubulaires.

- DIPLOTENE puis Diacinèse

L'enveloppe nucléaire existe toujours, les chromosomes sont toujours appariés et on les voit de chevaucher plus ou moins, on parle d'enjambements ou *Chiasmata*.

C'est l'un des principes de la recombinaison génétique entre les deux chromosomes d'une même paire.

Les chromatides sont plus visibles et les enjambements provoquent des cassures et des échanges pour deux chromatides sur quatre de la tétrade.

* La Métaphase

C'est à ce moment que les chromosomes se positionnent de manière très précise sur la plaque équatoriale du fuseau microtubulaire: le noyau n'existe donc plus.

* L'Anaphase (puis Télaphase)

C'est une étape cinétique très importante pour cette mitose réductionnelle. En effet, le comportement des chromosomes est très différent de lors d'une mitose classique.

Au début, le principe est le même, concernant les forces pour l'orientation des chromosomes sur le plan équatorial du fuseau de division.

Ensuite, les chromosomes homologues se séparent en gardant leurs deux chromatides fixées par le centromère. Ce processus porte le nom de *réduction chromatique*. Il n'y a plus que n chromosomes à chaque pôle de la cellule.

Il n'y a pas vraiment de télaphase car l'enveloppe nucléaire ne se reforme pas et les chromosomes ne se décondensent pas ou très peu.

b- Mitose classique équationnelle

* (La Prophase +) La Métaphase

Il n'y a pas vraiment de prophase au début de cette mitose équationnelle.

Les chromosomes se placent autour des deux hémifuseaux de division qui vont se dupliquer par duplication des centrioles à chaque pôle pour donner 4 hémifuseaux de division perpendiculaire aux fuseaux de la mitose précédente.

Cette étape englobe la télaphase I et la prophase II.

Puis les chromosomes s'alignent sur la plaque équatoriale.

* L'Anaphase

Cette étape de la division présente le scénario classique avec la disjonction de chacun des chromosomes en deux chromatides.

* La Télaphase

Pendant cette phase, les chromosomes se décondensent, l'enveloppe nucléaire se reconstitue et les coupures cytoplasmiques se font plus franchement qu'à la première mitose pour donner les 4 cellules théoriques.

Chaque cellule possède alors un centrosome et un noyau.

Les chromosomes se décondensent et la chromatine réapparaît.

Les 4 cellules sont identiques deux à deux et complémentaires deux à deux. C'est le résultat du brassage génétique entre les chromosomes homologues.

c- Appariement des chromosomes homologues

Ce processus est réalisable grâce aux complexes *synaptonémaux* et se déroule en prophase I.

A la fin de l'interphase, la phase S a permis la réplication de l'ADN et les deux chromatides sont liées par le centromère.

Au stade Leptotène, les deux chromatides sont indissociables, mais bien existantes quand même. A ce stade se fait la différenciation d'un axe protéique qui ne se trouve que d'un seul côté du chromosome sur toute sa longueur.

Cet axe longitudinal est spécifique à chaque chromosome car il est codé par des gènes directement portés par le chromosome.

Au stade Zygotène, les chromosomes homologues se reconnaissent du côté de l'axe longitudinal non pas par les séquences de gènes qu'ils portent, mais par leur axe protéique quasi identique.

On parle de reconnaissance par protéines interposées.

Il se forme de cette union un complexe appelé complexe synaptonémal. Il est formé d'un "empilement" du premier axe protéique associé à l'un des chromosomes, que l'on appelle *élément latéral* (400-500Å). Entre les deux éléments latéraux se trouve un espace d'une dimension d'environ 1000Å avec un *élément central* d'environ 200Å.

Au stade Pachytène, on voit apparaître un nodule dans ce complexe de forme sphérique. Il s'agit d'un nodule de recombinaison de nature protéique, constitué par des enzymes.

On parle donc d'un complexe multi-enzymatique constitué probablement en majorité par des enzymes qui permettent la recombinaison ou échanges entre les chromatides des chromosomes homologues.

Les chiasmas observables au stade suivant doivent donc bien être en rapport avec la présence de ces nodules: en effet, on peut observer autant de nodules que de chiasmas en phase suivante.

Les échanges génétiques par ce procédé se font donc au stade pachytène et non pas au stade Diplotène.

d- La Gamétogénèse

Chez un individu mâle, la *spermatogénèse* donne 4 gamètes identiques.

Chez un individu femelle, l'*ovogénèse* résulte en la dégénérescence de 3 cellules au profit d'un seul gamète valide.