Saralgie

LA MITOSE



SOMMAIRE

01 Complexe cycline/CDK

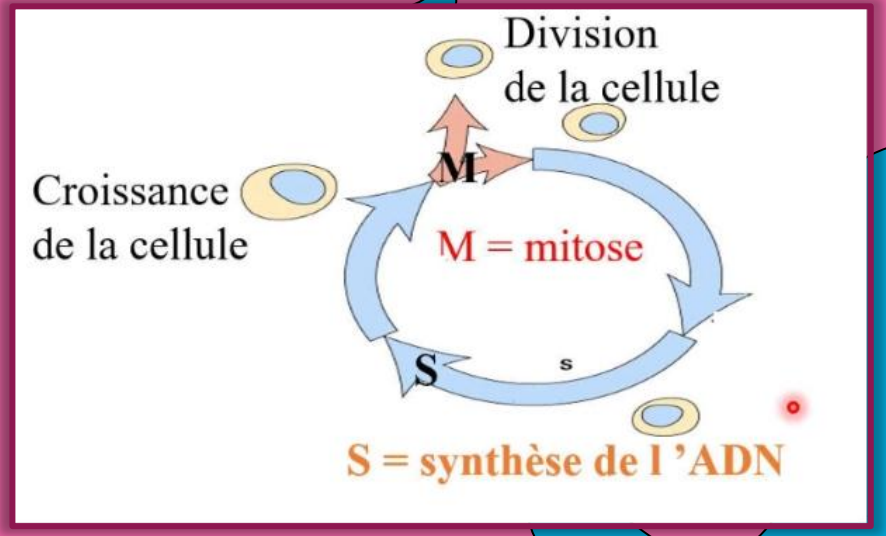
02 La mitose



Introduction

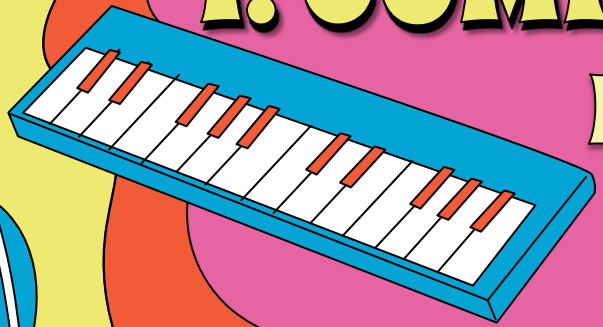
Introduction

La **mitose** (ou **phase M**) se produit quand une cellule, après avoir dupliqué son ADN, sépare les deux chromosomes dans **2 cellules filles identiques**. C'est une étape majeure du cycle cellulaire.



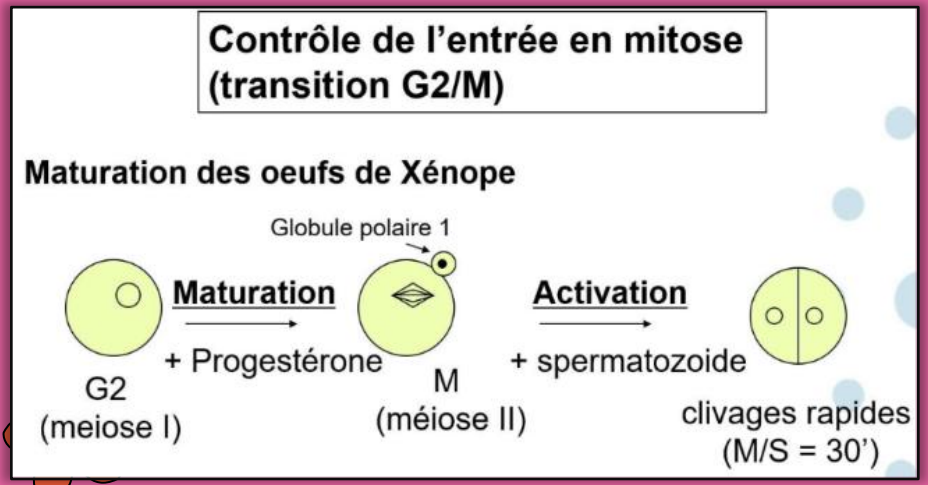
1. COMPLEXE CYCLINE/CDK

DIFFÉRENTES "EXPÉRIENCES FONDAMENTALES"



ETUDE 1 : LES ŒUFS DE CRAPAUD AFRICAIN XENOPE

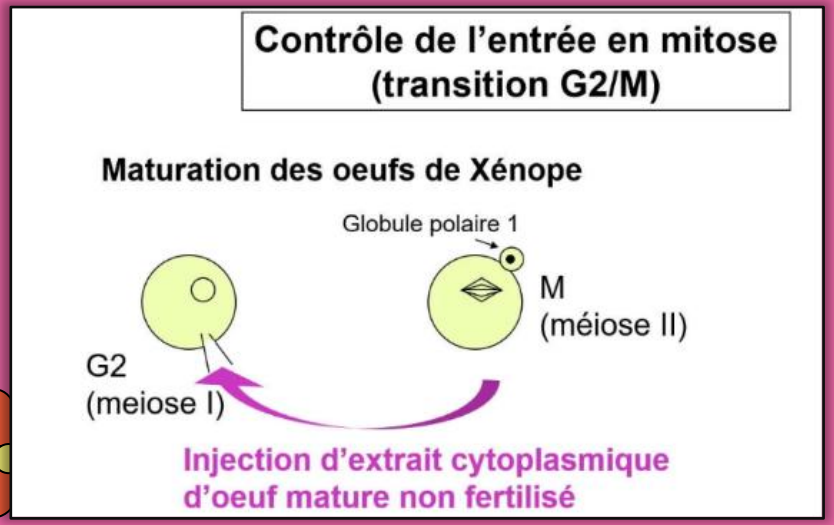
→OBJECTIF : comprendre les éléments qui sont présents dans l'œuf activé et qui vont permettre de déclencher la mitose



Sous l'action de la **progestérone**, l'œuf est activé et finit sa première division méiotique, avec expulsion du **premier globule polaire** : il va entrer en **méiose II** et se bloquer au niveau de la **mitose**.

ETUDE 1 : LES ŒUFS DE CRAPAUD AFRICAIN XENOPE

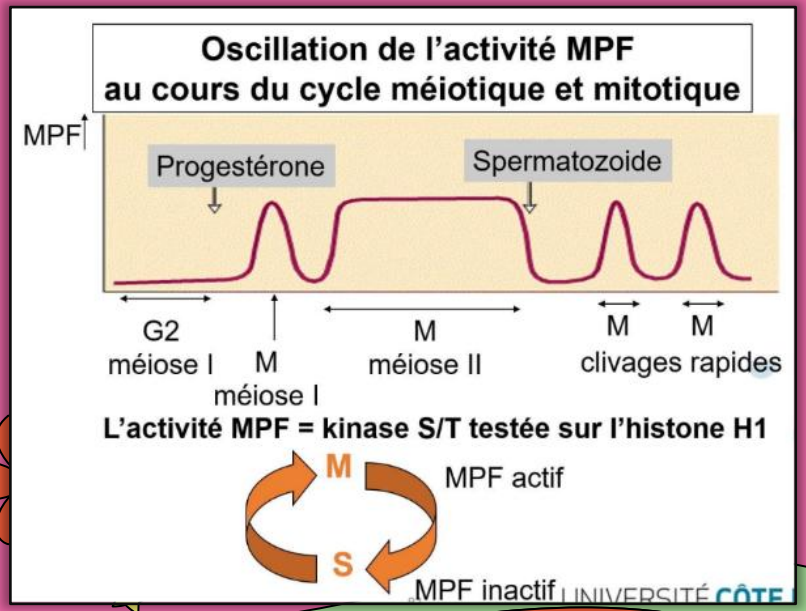
→OBJECTIF : comprendre les éléments qui sont présents dans l'œuf activé et qui vont permettre de déclencher la mitose



Les chercheurs ont pu purifier un facteur qu'ils ont appelé : **MPF → Maturation Promoting Factor++**.
Il s'agit du facteur promoteur de la **phase M (mitose).** Ils ont caractérisé biochimiquement ce facteur et ils ont découvert que ce facteur correspondait à une **activité enzymatique**.

ETUDE 1 : LES ŒUFS DE CRAPAUD AFRICAIN XENOPE

→OBJECTIF : comprendre les éléments qui sont présents dans l'œuf activé et qui vont permettre de déclencher la mitose



Cette activité enzymatique est une **activité kinase** capable d'ajouter un résidu phosphate sur des sites accepteurs *(protéines, lipides ou ADN)*. Plus spécifiquement, c'est une **kinase ST (sérine/thréonine)**.

Ainsi, en faisant un test enzymatique on constate que:

- En **phase M (mitose) → MPF-actif → activité kinase**
- En **phase S → MPF-inactif → activité kinase perdue**

ETUDE 1 : LES ŒUFS DE CRAPAUD AFRICAIN XENOPE

Les chercheurs ont donc repris les expériences sur les œufs du xénope et ont mesuré l'activité MPF, et ils ont observé...

ACTIVATION PAR LA PROGESTERONE	**Pic de MPF** après l'activation, qui déclenche la mitose et donc la méiose II
MEIOSE I	**MPF reste haut** pendant les divisions méiotiques
MEIOSE II	
FECONDATION PAR UN SPERMATOZOÏDE	Début des **clivages rapides** (= premières divisions de l'œuf)

Dans les premières divisons de l'œuf, il y a après chaque première cellule du développement précoce une **oscillation du facteur MPF** : c'est justement cette oscillation qui est nécessaire et à l'origine du déclenchement de la mitose en méiose et de la mitose en mitose.

Conclusion sur cette 1ère étude

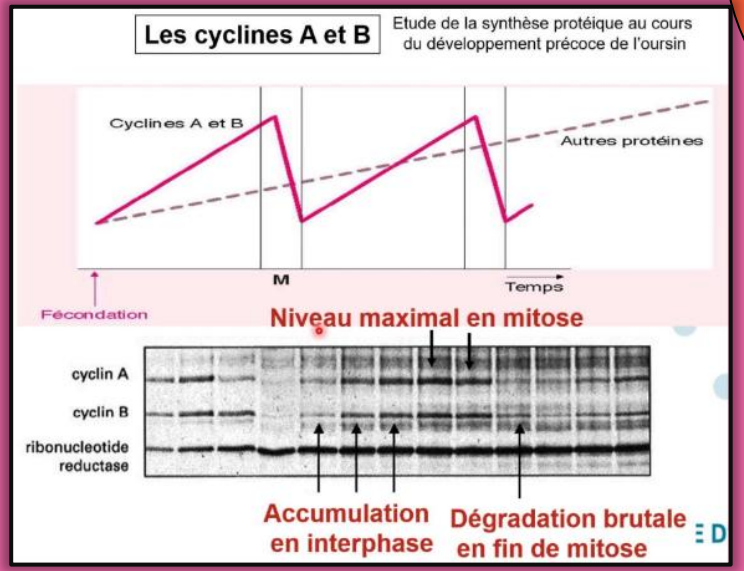
L'oscillation du **facteur MPF**
est un élément déclencheur de la **méiose** et de la **mitose**.
Ce facteur a une **activité kinase ST** qui est active en mitose

(et est désactivée en phase S)

ETUDE 2 : LA SYNTHESE PROTEIQUE AU COURS DU DEVELOPPEMENT PRECOCE DE L'OURSIN

Des chercheurs ont étudié des protéines dont l'expression varie en fonction du cycle cellulaire. Si l'expression varie, alors elle doit jouer un rôle. Du fait de ses propriétés d'oscillation elles sont appelées **cyclines**.

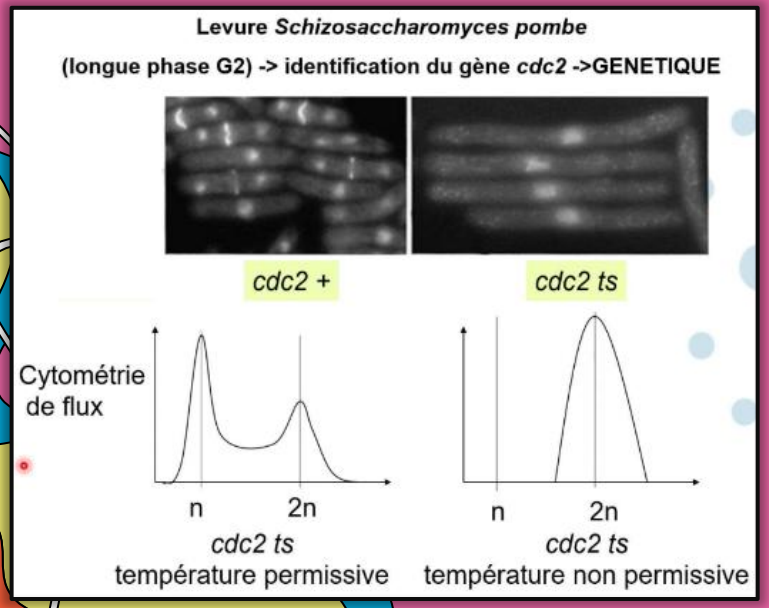
DEBUT DE MITOSE	Accumulation en **interphase** : pic d'expression au moment où les cellules rentrent en **phase M**
CENTRE DE MITOSE	**Niveau maximal**
FIN DE MITOSE	**Dégradation brutale** suivie d'une reprise des mêmes oscillations



Conclusion sur cette 2ème étude

Le travail de Tim Hunt *(prix Nobel de médecine en 2001)* a permis de découvrir les **cyclines**.
Cela correspond à une **découverte universelle** car les gènes qui déterminent la synthèse des cyclines ont été clonés **chez tous les eucaryotes**.

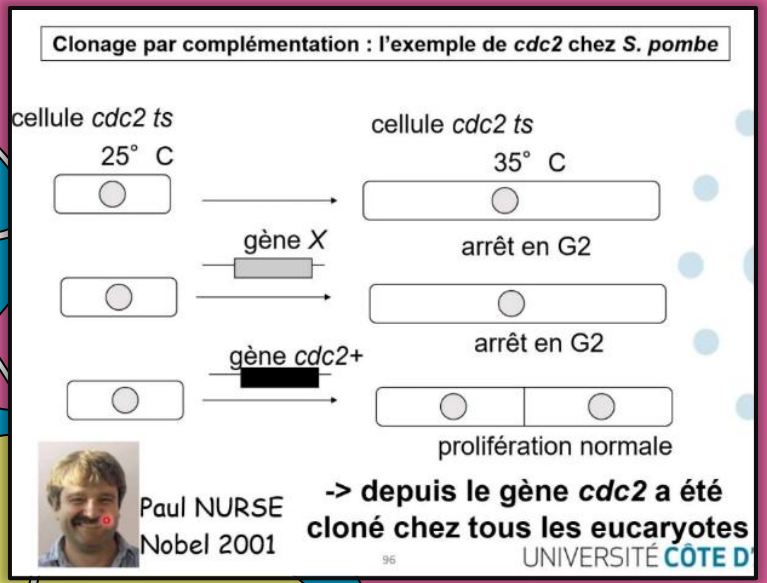
ETUDE 3 : LA LEVURE SCHIZOSACCHAROMYCES POMBE



A TEMPERATURE PERMISSIVE	Le gène a une **fonction normale** même s'il est **muté**
A TEMPERATURE NON-PERMISSIVE	La **mutation s'exprime** et les cellules sont **bloquées en phase G2** : elles sont incapables de rentrer en mitose

Ici on utilise des levures particulières qui possèdent une longue phase G2 pour pouvoir identifier les mutants défectifs dans la progression du cycle cellulaire, donc des mutations conditionnelles thermosensibles qui s'appellent "CDC".
A partir donc de ces travaux on a trouvé que le **produit du gène CDC2 est un produit qui est nécessaire pour la transition vers la phase M**

ETUDE 3 : LA LEVURE SCHIZOSACCHAROMYCES POMBE



Des cellules eucaryotes thermosensibles sont bloquées en G2/M à température non permissive, car leur gène de transition vers la mitose est inactif.

En leur introduisant le gène **cdc2** de levure, les chercheurs montrent que ces cellules reprennent la division à température permissive.

→ On en déduit donc que **cdc2** est **universel** et que la **transition G2/M repose sur un mécanisme conservé chez tous les eucaryotes++**

Conclusion sur les 3 études

Ces 3 études ont révélé la **même activité de régulation** du cycle cellulaire qui est : le **couple entre une cycline et une kinase**. Le facteur découvert chez le crapaud **MPF** correspond à **l'activité kinase** (**produit du gène CDC2**) associé à la **Cycline B** (découvert dans l'oursin). Ce complexe a été renommé : **CYCLINE/CDK ++**

QCM TIME

#1

A propos des complexes cycline/CDK, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s):

a) L'oscillation du facteur MPF est un élément déclencheur uniquement de la mitose

b) Ce facteur comporte une activité kinase ST active en mitose (et désactive en phase S)

c) Les gènes qui codent pour les cyclines sont universels car ils ont été clonés chez tous les organismes procaryotes

d) Le produit du gène CDC2 est nécessaire pour la transition vers la phase M

e) Les propositions A, B, C et D sont fausses

A propos des complexes cycline/CDK, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s):

a) L'oscillation du facteur MPF est un élément déclencheur uniquement de la mitose
FAUX: déclencheur de la mitose et de la méiose

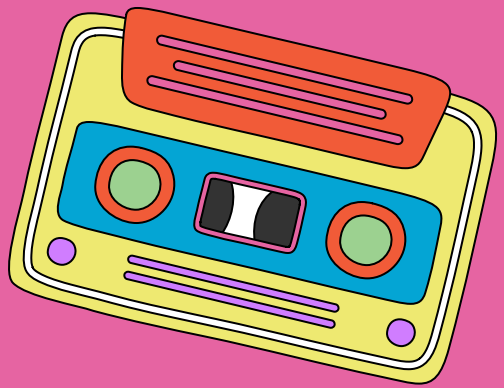
b) Ce facteur comporte une activité kinase ST active en mitose (et désactive en phase S)
VRAI

c) Les gènes qui codent pour les cyclines sont universels car ils ont été clonés chez tous les organismes procaryotes
FAUX: organismes EUCARYOTES

d) Le produit du gène CDC2 est nécessaire pour la transition vers la phase M
VRAI

e) Les propositions A, B, C et D sont fausses
FAUX

2. LA MITOSE



La phase M est composée de 2 phénomènes distincts

- **La caryocinèse** (division du noyau)
- **La cytocinèse** (division du cytoplasme)

a) La caryocinèse

Quelques infos avant de commencer…

En phase S, chaque chromosome répliqué forme deux chromatides sœurs qui restent associées jusqu'à la phase G2.

Les cohésines s'assemblent progressivement sur les bras et le centromère, emprisonnant les deux chromatides dans un anneau protéique.

En phase M, cohésines et condensines compactent fortement cet anneau en formant des boucles le long du chromatide.

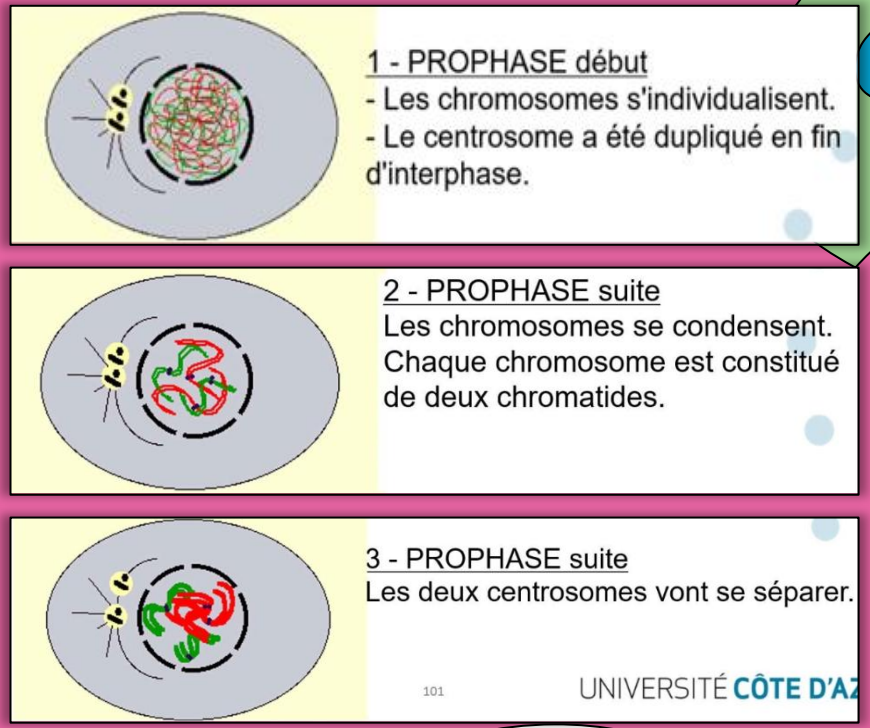
→Ce mécanisme de compaction donne aux chromosomes mitotiques leur structure dense et caractéristique

1. La prophase

En début de prophase, le complexe **cycline-B/CDK-1** devient brutalement actif, déclenchant la mitose et la condensation initiale des chromosomes.

Chaque chromosome possède alors **2 chromatides**, tandis que les centrosomes, déjà dupliqués en G2, commencent à s'éloigner l'un de l'autre.

Cette séparation progressive des deux centrosomes prépare la mise en place du **fuseau mitotique** qui organisera la suite de la division.

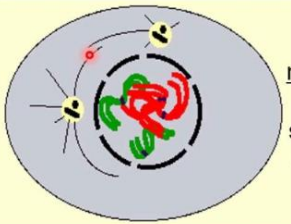


1. La prophase

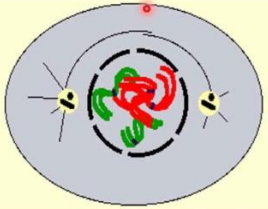
Les **deux centrosomes** migrent vers les pôles opposés de la cellule, accompagnés de **microtubules rayonnants** dont la polymérisation aide à leur séparation.

Ces structures forment des **asters**, qui se repoussent mutuellement grâce aux moteurs micro-tubaires.

En fin de prophase, les deux asters occupent les pôles opposés et leurs microtubules polaires stabilisent l'ensemble, constituant le **fuseau mitotique.**



4 - PROPHASE suite
Les deux centrosomes accompagnés de microtubules rayonnants constituent des asters qui migrent vers les pôles de la cellule en se repoussant l'un l'autre grâce à des moteurs agissant sur les microtubules chevauchants = MTs polaires.



5 - PROPHASE fin
Les deux asters sont aux deux pôles opposés.
Les MTs polaires émis par chacun d'eux les maintiennent en place et constituent le fuseau

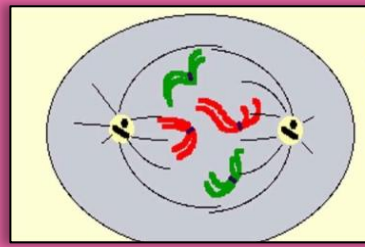
2. La prométaphase

La prométaphase débute par la **rupture de la membrane nucléaire**, ce qui permet au fuseau mitotique formé en fin de prophase d'accéder aux chromosomes.

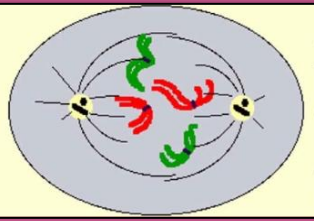
Les microtubules émis depuis les deux pôles explorent l'espace cellulaire et capturent les chromosomes, d'abord par des **attachements unipolaires** très dynamiques.

Progressivement, chaque chromosome établit un **attachement bipolaire** via ses kinétochores, étape essentielle pour une répartition correcte.

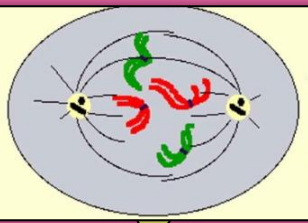
Cette phase constitue une véritable *"chorégraphie"* moléculaire où le fuseau organise activement la capture et l'orientation des chromosomes.



6 - PROMETAPHASE début
La membrane nucléaire a disparu.
De nombreux MTs sont polymérisés à partir des deux pôles.



7 - PROMETAPHASE suite
Les MTs s'allongent en direction des chromosomes. Lorsque l'un d'entre eux rencontre un kinétochore, il le capture = attachement unipolaire.
Les autres MTs continuent à "chercher".



8 - PROMETAPHASE suite
Le chromosome est capturé par un autre microtubule venant de l'autre aster.
L'attachement du chromosome au fuseau est maintenant bipolaire.

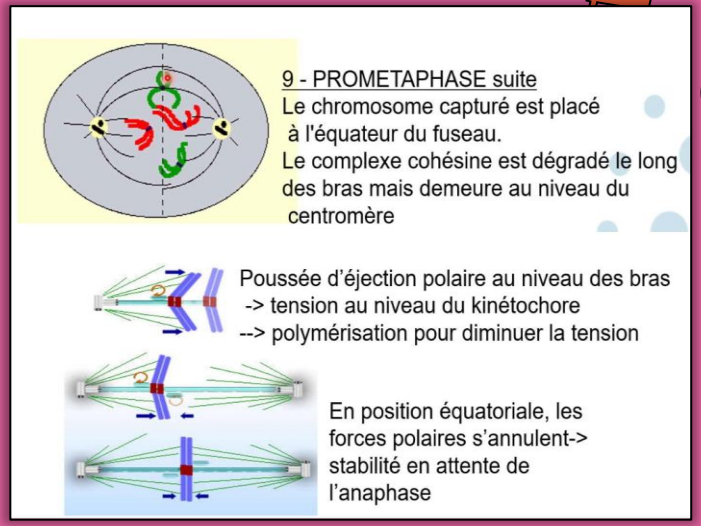
UNIVERSITÉ CÔT

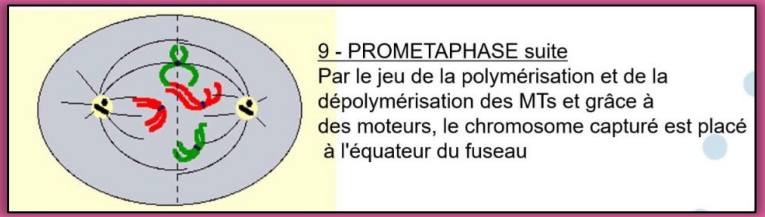
2. La prométaphase

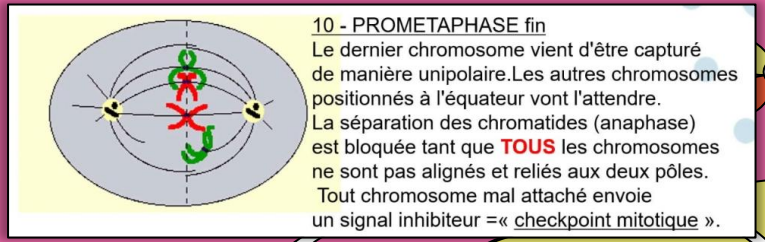
À mesure que les chromosomes sont capturés des deux côtés, **les cohésines se dissocient des bras** mais restent **concentrées** au niveau du **centromère.**

La **poussée d'éjection polaire** crée une tension sur les kinétochores, poussant progressivement les chromosomes vers la **position équatoriale**. Quand toutes les forces polaires s'équilibrent, les chromosomes deviennent stables au centre de la cellule, prêts pour leur séparation.

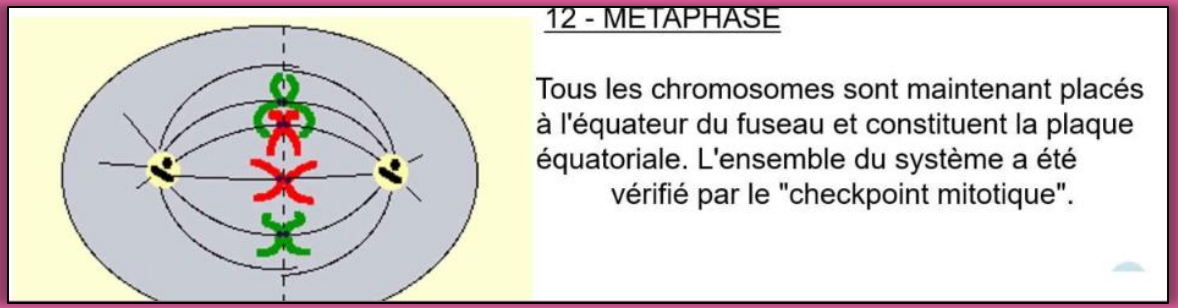
La cellule reste en prométaphase tant que tous les chromosomes ne sont pas alignés, grâce au **checkpoint mitotique** qui bloque la progression tant que l'attachement bipolaire n'est pas complet.







3. La métaphase



La **métaphase** correspond au moment où tous les chromosomes sont alignés sur la plaque équatoriale, juste avant leur séparation vers les cellules filles. Le **checkpoint mitotique** vérifie que chaque chromosome est correctement **attaché de manière bipolaire aux kinétochores**.

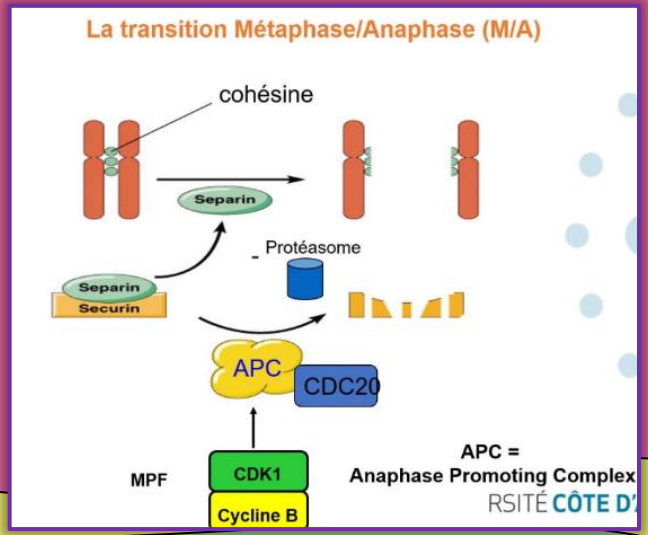
S'il est défaillant, des chromatides peuvent être mal réparties, entraînant des **aneuploïdies** comme les trisomies ou l'instabilité chromosomique observée dans les cancers.

Ce contrôle est donc essentiel pour garantir une division cellulaire fidèle et éviter des erreurs génétiques majeures

→BILAN

À un moment clé de de la mitose, on a activé de manière brutale **MPF (CDK1 – cycline B).**
MPF est une kinase, c'est-à-dire qu'elle va phosphoryler tout un ensemble de protéines dont la phosphorylation est nécessaire pour réaliser tous les événements cellulaires cités précédemment.

🔍 ZOOM SUR LE COMPLEXE APC : contrôle qualité pour la transition entre la métaphase et l'anaphase



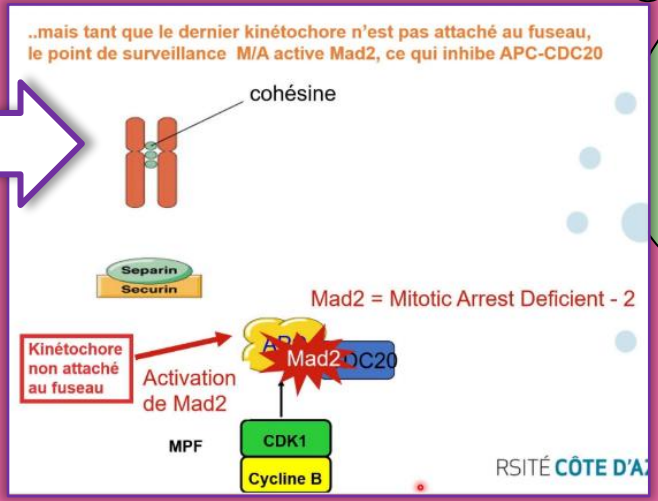
En métaphase, les chromatides sœurs restent liées au niveau du centromère grâce aux **cohésines**, dont la destruction doit être précisément contrôlée.

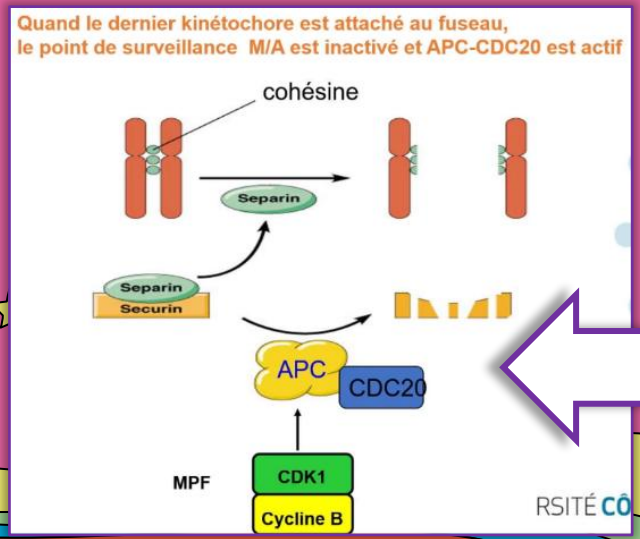
La **séparine**, normalement inhibée par la **sécurine**, devient active lorsque le complexe **APC/CDC20 phosphorylé** dégrade la sécurine, déclenchant ainsi la séparation des chromatides.

Ce mécanisme, validé par les checkpoints mitotiques, permet l'entrée en anaphase et assure une répartition correcte des chromosomes vers les cellules filles

- Qu'est-ce qui fait que ce complexe APC/cdc20 va entrainer la dégradation de la sécurine ?

Tant que tous les kinétochores ne sont pas attachés, la protéine **MAD2** bloque le complexe **APC/CDC20**, empêchant la dégradation de la sécurine et donc la libération de la séparine.





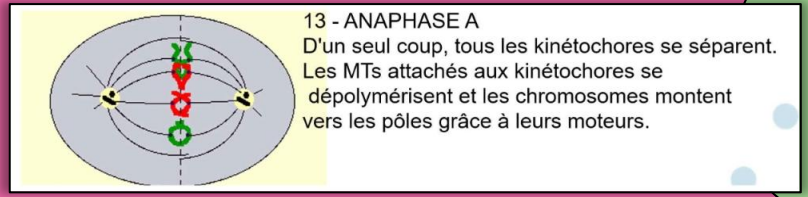
Une fois le dernier kinétochore correctement fixé au fuseau, **APC/CDC20** devient actif : la sécurine est détruite, la séparine est libérée et peut cliver les cohésines. La destruction des cohésines permet la séparation des chromatides sœurs, qui migrent vers les deux pôles, déclenchant l'anaphase.

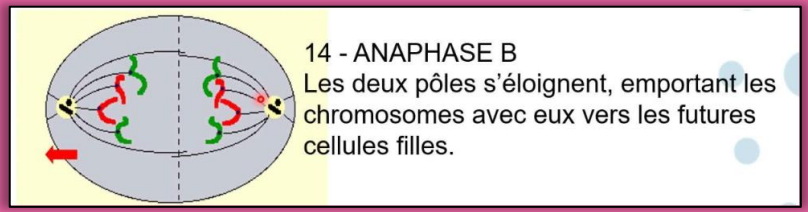
4. L'anaphase

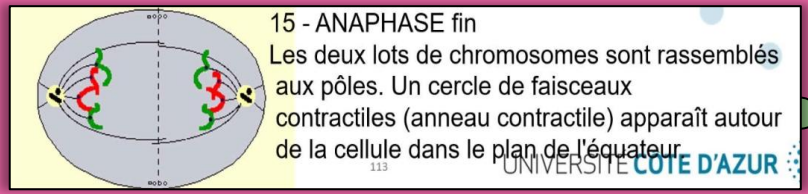
En anaphase, tous les **kinétochores se séparent simultanément**, les microtubules se dépolymérisent et les chromatides sont tirées vers les pôles par les moteurs mitotiques.

Les **deux pôles s'éloignent**, emportant chacun un lot de chromosomes vers les futures **cellules filles**.

En fin d'anaphase, les chromosomes sont regroupés aux pôles et un anneau contractile commence à se former, préparant la **télophase** et la séparation finale des cellules.





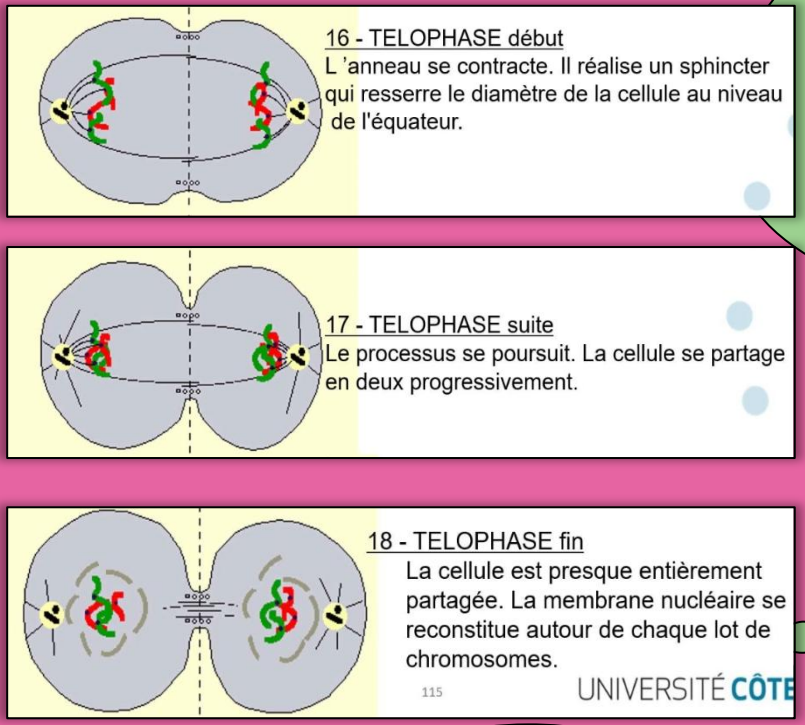


5. La télophase

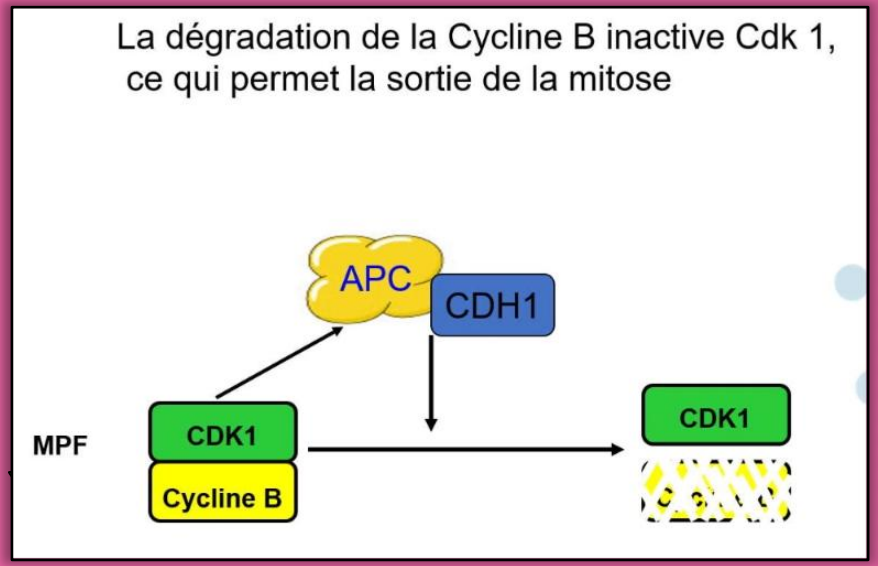
L'anneau contractile d'actine-myosine se resserre comme un **sphincter** autour de l'équateur, pinçant progressivement la cellule en deux.

La séparation avance jusqu'à ce que les deux compartiments soient presque individualisés.

En fin de télophase, la **membrane nucléaire se reforme** autour de chaque lot de chromosomes, préparant l'entrée des deux cellules filles en **phase G1**.



b) La cytocinèse

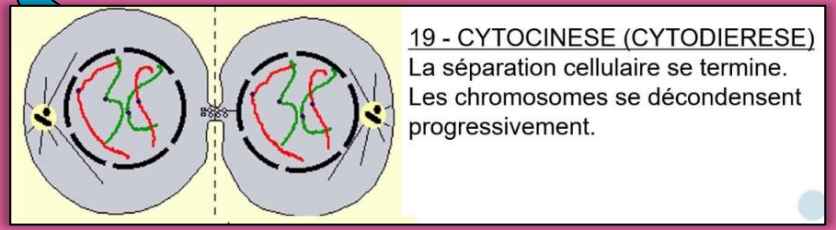


La dégradation de la cycline B inactive CDK-1 : cela permet la **sortie de la mitose**.

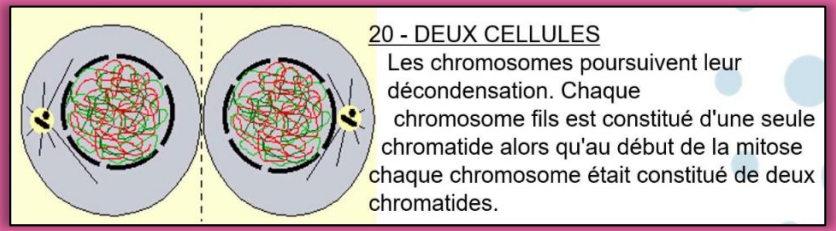
Le **complexe cycline B/CDK 1** va se dégrader. Plus précisément, la cycline B va être dégradée à travers une autre **activité d'APC**.

En effet, cette activité d'APC se fixe sur **CDH1** pour dégrader la cycline B permettant ainsi de libérer la cellule en G1 (sortie de mitose).

b) La cytocinèse



19 - CYTOCINESE (CYTODIERESE)
La séparation cellulaire se termine.
Les chromosomes se décondensent progressivement.



20 - DEUX CELLULES
Les chromosomes poursuivent leur décondensation. Chaque chromosome fils est constitué d'une seule chromatide alors qu'au début de la mitose chaque chromosome était constitué de deux chromatides.



21 - DEUX CELLULES
Ces cellules vont poursuivre leur cycle et éventuellement, après la duplication de leur ADN, entrer à leur tour dans un phase mitotique suivante.

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZ

En fin de mitose, l'anneau contractile se resserre comme un **sphincter** à l'équateur, pinçant la cellule jusqu'à la séparer en deux.

Pendant cette cytocinèse, les chromosomes se **décondensent progressivement**, chacun redevenant une chromatide unique.

Lorsque la division est presque achevée, la **membrane nucléaire se reforme** autour de chaque lot chromosomique, donnant naissance à deux cellules filles prêtes à entrer en **phase G1**.

QCM TIME

#2

A propos de la mitose, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s):

a) En début de prophase, le complexe cycline-B/CDK-1 devient actif, déclenchant la mitose et la condensation initiale des chromosomes

b) Le checkpoint mitotique vérifie que chaque chromosome est attaché de manière bipolaire aux kinétochores

c) La sécurine, inhibée par la séparine, s'active via l'action du complexe ACP/CDC20 déclenche la dégradation de la séparine

d) En fin de télophase, la membrane nucléaire se reforme

e) Les propositions A, B, C et D sont fausses

A propos de la mitose, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s):

a) En début de prophase, le complexe cycline-B/CDK-1 devient actif, déclenchant la mitose et la condensation initiale des chromosomes

VRAI

b) Le checkpoint mitotique vérifie que chaque chromosome est attaché de manière bipolaire aux kinétochores

VRAI

c) La sécurine, inhibée par la séparine, s'active via l'action du complexe ACP/CDC20 déclenche la dégradation de la séparine

FAUX: la séparine est inhibée par la sécurine!! Donc ACP/CDC20 dégrade la sécurine++

d) En fin de télophase, la membrane nucléaire se reforme

VRAI

e) Les propositions A, B, C et D sont fausses

FAUX


MERCI POUR
VOTRE
ECOUTE
ET
PARTICIPATION!!