

Que savons-nous de la physiologie de la division cellulaire ?

Autor(en): **Bujard, Eug.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Archives des sciences physiques et naturelles**

Band (Jahr): **23 (1941)**

PDF erstellt am: **09.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-741149>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

QUE SAVONS-NOUS DE LA PHYSIOLOGIE DE LA DIVISION CELLULAIRE ?¹

PAR

Eug. BUJARD

Quarante ans d'études et de discussions furent nécessaires pour permettre à J. Schleiden, en 1838, et à Th. Schwann, en 1839, de prouver l'unité de structure des plantes et des animaux et de jeter les bases de la théorie cellulaire.

Quarante autres années d'analyses et de progrès techniques seront nécessaires pour résoudre le problème de la genèse des cellules.

En vérité, on sut très tôt que les cellules se divisent. En 1824 déjà, à Genève, Prévost et Dumas avaient observé la segmentation de l'œuf de grenouille, mais il fallut attendre Koelliker, en 1844, pour homologuer ce phénomène à une division cellulaire; Remak venait de décrire, en 1841, la multiplication des leucocytes par étranglement de leur noyau suivi d'une division de leur protoplasme. En 1831, Dumortier, en 1835, H. von Mohl et d'autres après eux, avaient vu le cloisonnement des algues sans en comprendre toute l'importance et ce fut le mérite de Naegeli, en 1846, d'en démontrer la généralité dans le règne végétal.

Cependant on ne connaissait que l'aspect superficiel de la division cellulaire; son essence, en particulier le rôle du noyau,

¹ Conférence faite devant la Société de Physique et d'Histoire naturelle de Genève, le 1^{er} mai 1941.

restait mystérieuse. Il fallut les travaux de A. Schleicher (1873) sur le développement de l'œuf de Plathelminthe, de Bütschli (1875) sur celui des nématodes, de Strasburger (1875) sur la division de l'ovule des conifères, d'autres encore, pour permettre à Flemming, en 1878, et à Schneider, la même année, de préciser l'évolution du noyau pendant la division cellulaire, d'en décrire et d'en dénommer toutes les phases essentielles. Ils appelèrent l'ensemble du phénomène *mitose* ou *caryocinèse*. Celle-ci est caractérisée par la résolution du noyau en bâtonnets, les chromosomes, dont les déplacements coordonnés assurent une égale répartition de la chromatine dans les noyaux des deux cellules-filles. Depuis la découverte de la mitose, de nombreux travaux sont venus préciser les figures successives de ces jeux chromosomiques qui sont, à quelques détails près, les mêmes dans la cellule végétale que dans la cellule animale.

Par contre, nos connaissances sur l'intimité du phénomène, dont ces figures ne semblent être que l'expression déjà grossière, sont encore fragmentaires; elles le sont trop pour permettre une interprétation définitive.

Cependant il peut être utile, semble-t-il, de réunir en un faisceau les faits que nous savons déjà, de les coordonner et d'esquisser une synthèse, très incomplète du reste, de la physiologie cellulaire au moment de sa division mitotique. La cellule connaît deux modes de division: la division mitotique, dite indirecte, et la division directe, la plus anciennement vue (Remak, 1841). Celle-ci s'effectue simplement par un étranglement du noyau, suivi de la séparation du corps protoplasmique en deux moitiés; c'est l'amitose.

Nous laisserons de côté le problème de la division directe, regardée par les uns comme pathologique, par les autres comme normale, mais sur laquelle nous possédons trop peu de renseignements.

Depuis l'introduction en cytologie des méthodes de la physico-chimie, la cellule est considérée comme un complexe de systèmes colloïdaux hétérogènes, polyphasiques, en oscillation perpétuelle autour d'un équilibre instable. Ces systèmes extrêmement complexes sont formés de phases nombreuses, d'hydrosols et d'hydrogels, d'ions libres dans la phase continue

et d'ions adsorbés par les phases dispersées, de coacervats, en continuelles transformations d'un état à un autre.

Dans l'étude de la division cellulaire, deux de ces systèmes sont particulièrement importants, le système protoplasmique et le système nucléaire. Ces systèmes possèdent une certaine imbibition, une certaine viscosité, une certaine réfringence, un pH particulier et maints autres caractères. Ces caractères ont une valeur particulière pour chaque espèce de cellule au repos, c'est-à-dire durant l'intervalle séparant deux divisions, intervalle pendant lequel la cellule exerce ses fonctions spécifiques. Les modifications de ces caractères pendant la mitose permettent d'entrevoir les phénomènes plus intimes qui changent l'équilibre de la cellule et la conduisent à se diviser.

Mais avant d'en aborder l'étude, il paraît nécessaire de résumer brièvement les aspects fondamentaux de l'évolution cellulaire au cours de la mitose. Celle-ci comprend deux phénomènes distincts, quoique en général dépendants l'un de l'autre, la division du noyau ou *caryodiérèse* et la division du corps cellulaire ou *plasmodiérèse*.

Négligeant maints détails nous n'envisagerons que les phénomènes généraux qui permettent d'établir un schéma de la mitose, valable à la fois pour les cellules animales et les cellules végétales des organismes supérieurs.

Nous distinguerons comme d'habitude les quatre phases fondamentales: prophase, métaphase, anaphase et télophase, auxquelles nous ajouterons avec von Moellendorf (1938) une cinquième, celle où la cellule reconstitue sa structure fonctionnelle.

Durant la période préparatoire de la *prophase*, la cellule qui va se diviser augmente légèrement de volume; des chromosomes réfringents apparaissent au sein du noyau, puis la membrane nucléaire s'efface et il se différencie un espace cinétique, le mixoplasme de Wassermann, provenant, semble-t-il, du mélange du suc nucléaire au protoplasme. Dans cet espace, les chromosomes présentent des mouvements oscillatoires désordonnés qui aboutissent brusquement à leur groupement en une plaque équatoriale. Une condensation du mixoplasme a donné naissance à un fuseau achromatique contenant la plaque équatoriale chromosomique; *la métaphase* est réalisée.

Les chromosomes groupés à l'équateur de ce fuseau subissent, ou ont subi, une fissuration longitudinale; après quelques tentatives désordonnées les deux moitiés se décollent, s'écartent et émigrent vers les extrémités du fuseau; c'est l'ascension polaire ou *anaphase*; le noyau est virtuellement divisé en deux noyaux-fils.

Pendant la *télophase*, qui achève la division nucléaire, les chromosomes groupés aux deux pôles de la figure perdent leur réfringence particulière et s'aggrègent les uns aux autres; des membranes nucléaires réapparaissent et les noyaux retrouvent l'aspect qu'ils avaient au début de la prophase. Tôt ou tard cette reconstitution nucléaire est suivie de la *plasmodiérèse*, c'est-à-dire de la séparation des cellules-filles.

Dans les cas les plus favorables à l'observation, par exemple dans les œufs transparents de quelques nématodes, la plasmodiérèse est liée à l'apparition de courants protoplasmiques dirigés des pôles vers l'équateur (Spek, 1920).

Durant la dernière phase, dite de reconstitution, la cellule retrouve les structures fonctionnelles qui s'étaient effacées durant la prophase.

A ces manifestations fondamentales: résolution du noyau en chromosomes, formation d'un fuseau, séparation des chromosomes et plasmodiérèse, s'ajoutent parfois des phénomènes particuliers, surtout visibles dans les cellules germinatives, telles que les cellules-mères des éléments sexuels des batraciens et surtout les œufs d'échinodermes et de certains animaux marins. Il s'agit entre autres du développement de la figure astérienne, de l'orientation radiaire des particules protoplasmiques autour de nodules spéciaux, les centrosomes, qui viennent se placer aux deux pôles du fuseau et semblent présider à sa formation et parfois même y participer.

Ces images font défaut dans certaines cellules animales somatiques et dans la plupart des cellules végétales des plantes supérieures (mitoses anastrales).

Ce sont là phénomènes contingents; les caryocinèses, où ils font défaut, n'ont pas d'autres caractères ni d'autre évolution que les mitoses, qui les présentent (Guillermond, 1933). La formation des asters est une réaction banale, le véritable organe de la mitose est le fuseau (Dalcq, 1928).

Les phénomènes morphologiques que nous venons de rappeler brièvement sont l'expression de modifications plus intimes, physiques et chimiques, ou physico-chimiques, de l'état du cytoplasme et du noyau.

Nous ignorons presque tout des réactions chimiques qui accompagnent la division cellulaire; tout au plus pouvons-nous soupçonner une augmentation initiale des acides nucléiques du noyau (Policard, 1922; Casperson, 1936) et une dénaturation des protides cytoplasmiques (Harris, 1923) avec augmentation de la teneur en groupe sulfhydrile, — SH. L'importance de ce groupe-SH a été mise en évidence par Rapkine (1930 et 1931): des œufs d'oursins placés dans un milieu privé de — SH suspendent leur division; l'addition de cystéine permet la reprise de la segmentation.

Cette libération d'un système oxydo-réducteur est à mettre en relation avec l'augmentation des oxydations pendant la segmentation, observée par divers auteurs, entre autres par O. Warburg (1908-1915) qui a étudié l'œuf d'Oursin. Les oxydations seraient une condition nécessaire à la division cellulaire, ce qui témoigne indirectement de la richesse des réactions chimiques inconnues qui l'accompagnent.

Nous commençons, par contre, à comprendre les modifications physiques des systèmes colloïdaux cellulaires durant la mitose; il s'agit essentiellement de passages de l'état de sol à l'état de gel ou inversement, intéressant tantôt l'un, tantôt l'autre des constituants cellulaires. La possibilité de ces transformations réversibles, de sol en gel, est aujourd'hui considérée comme une des conditions essentielles de la division cellulaire (Schechtmann, 1937; Chambers, 1938); ces changements d'imbibition sont en corrélation étroite avec des variations de viscosité et de perméabilité. Ce sont ces aspects du phénomène de la caryocinèse que nous essayerons de résumer.

* * *

Les renseignements que nous possédons sur les modifications physico-chimiques du système colloïdal cellulaire pendant la division proviennent avant tout de l'observation et de l'expé-

rimentation d'œufs marins ou de cultures de tissus pour les cellules animales, d'algues simples, de cellules-mères du pollen ou de méristèmes radiculaires pour les cellules végétales.

Il semble aujourd'hui acquis que l'entrée en division est accompagnée d'une augmentation de la perméabilité cellulaire vis-à-vis de l'eau et de certains sels, augmentation relative donc, plus exactement modification de la perméabilité selon Peterfi (1937) et Wassermann, 1938.

Cette augmentation de perméabilité a été observée tout d'abord par Lillie, en 1914, sur des œufs d'Oursins fécondés; elle a été retrouvée par divers auteurs, entre autres par Spek (1918-1920) qui la considère comme une des conditions essentielles du déclenchement de la caryocinèse. Les variations spontanées de la perméabilité au cours de ce phénomène ont été précisées par Herlant (1920) sur l'œuf d'Oursin en voie de segmentation; cet auteur a pu démontrer, en dénombrant les plasmolyses et les cytolyses consécutives à l'action de l'eau de mer rendue hypertonique par addition de NaCl, que la fin de la prophase et la métaphase étaient caractérisées par une diminution progressive de la perméabilité à l'eau et aux sels, tandis que l'anaphase nécessitait un retour de perméabilité. Ces faits ont été confirmés par Dalcq (1923) qui a étudié à ce point de vue les divisions de maturation de l'œuf des Astéries. Nous croyons utile de préciser que, dans l'esprit de ces deux auteurs, les variations de perméabilité qu'ils ont décelées ne signifient pas seulement des modifications de la surface cellulaire, mais des changements d'équilibre intéressant tout le cytoplasme, qui devient plus ou moins apte à se laisser pénétrer par l'eau et les sels.

L'augmentation de perméabilité au début de la prophase et la pénétration d'eau qui en est la conséquence sont suivies d'une part d'une diminution de la viscosité du cytoplasme, et d'autre part d'une augmentation de volume et d'un changement de forme de la cellule qui tend à devenir globuleuse, chaque fois que les conditions mécaniques du voisinage le permettent. Ceci signifie que les phénomènes de tension superficielle sont devenus prédominants sur les frottements intérieurs par suite de la diminution de la viscosité (von Moellendorf, 1937).

Les variations de viscosité au cours de la division cellulaire ont fait l'objet de nombreux travaux, dont il est souvent difficile de faire concorder les résultats. En effet la viscosité a été étudiée par la centrifugation (Heilbrunn et ses élèves, 1915-1928), par la microdissection (Chambers, 1924), par la détermination des coefficients de température aux diverses phases de la division (Ephrussi, 1927), par l'observation des courants plasmatiques (Spek, 1918), enfin par l'étude cinématographique des mouvements intimes de la cellule (von Moellendorf, 1937).

Les contradictions, plus apparentes que réelles, tiennent d'une part à la difficulté de préciser le moment des changements de viscosité par rapport aux phases de la mitose et d'autre part au fait essentiel qu'il ne s'agit généralement pas de modifications globales de la cellule, mais de variations locales, d'une succession de transformations de sol en gel et inversement, comme nous l'avons dit plus haut.

Nous essayerons de résumer cette succession dans les changements d'états de la cellule en nous appuyant avant tout sur les belles et récentes études de von Moellendorf à Zurich (1937-1940), basées sur l'enregistrement cinématographique de la mitose dans des cultures de fibrocytes de Lapin.

La préparation à la division est caractérisée, venons-nous de dire, par une augmentation de la perméabilité cellulaire vis-à-vis de l'eau. Celle-ci a pour conséquence une hydratation (Quellung) du cytoplasme et une diminution de sa viscosité. Le noyau ne tarde pas à participer au phénomène et gonfle à son tour. Cependant le degré d'hydratation, et sans doute de solvatisation, des colloïdes cytoplasmiques et nucléaires paraît différent. La soustraction d'eau au protoplasme par le noyau a pour effet de modifier à nouveau le degré d'imbibition du premier dans le sens, cette fois-ci, d'une légère augmentation de sa viscosité et de son indice de réfraction (Vlès, 1921; Pfeiffer, 1936). Un équilibre tend à s'établir entre l'hydratation du noyau et la déshydratation du cytoplasme et, lorsque cet équilibre sera atteint, la membrane nucléaire disparaîtra.

Auparavant, d'autres changements d'équilibre sont intervenus. A l'intérieur du noyau, un phénomène de désimbibition (Entquellung) a présidé à la formation des chromosomes

(Ephrussi, 1927; Bélar, 1930; von Moellendorf, 1937); ceux-ci présentent une biréfringence qui atteindra son maximum à l'anaphase pour disparaître ensuite, selon les observations de Schmidt (1936-1937), sur les œufs de l'Oursin *psammechinus*; cet auteur émet, en outre, l'hypothèse que les chromosomes naîtraient de l'alignement parallèle de particules submicroscopiques, allongées et biréfringentes.

Cette condensation des chromosomes a pour corollaire, semble-t-il, une nouvelle dilution du suc nucléaire dont l'indice de réfraction diminue (Pfeiffer, 1936).

La disparition de la membrane nucléaire et le mélange du caryoplasme au cytoplasme donnent naissance à l'espace cinétique (mixoplasme de Wassermann), relativement fluide, où les chromosomes présentent une vive agitation désordonnée (métakinèse). Le cytoplasme périphérique ou cortical possède par contre une densité plus grande, qui semble en relation avec cette diminution de perméabilité qu'Herlant a démontrée à la fin de la prophase dans l'œuf d'Oursin.

Brusquement, par un mécanisme qui nous échappe encore, il apparaît dans le mixoplasme un fuseau métaphasique visqueux, plus ou moins rigide, en général d'apparence homogène, présentant cependant à la lumière polarisée, chez quelques œufs marins, une biréfringence positive selon son axe (N. S. Schmidt, 1936; Gieklhorn, 1937); ceci laisse supposer une constitution fibrillaire. Ainsi, la structure fibrillaire du fuseau dans la cellule fixée ne serait pas un artifice, comme beaucoup de cytologistes le croyaient, mais la mise en évidence sous une forme plus grossière d'un état naturel plus fin.

En même temps que ce fuseau subit sa gélification, l'agitation chromosomique diminue et les chromosomes sont groupés en une plaque équatoriale; leur fissuration longitudinale ne tarde pas alors à devenir apparente.

La cellule est prête à la caryocinèse; elle est en métaphase; la viscosité de son cytoplasme est maintenant assez élevée et sa perméabilité fortement diminuée (Herlant).

Les phénomènes de l'anaphase sont plus difficiles à analyser; cette période est très brève et les changements d'états qui la caractérisent sont difficiles à observer. Il s'agit avant tout de la

séparation des demi-chromosomes, de leur transport aux pôles du fuseau, puis de la disparition de celui-ci.

Laissant de côté les diverses théories imaginées pour expliquer la migration polaire des chromosomes, nous ne retiendrons que deux faits qui se complètent et révèlent le renversement d'état que subit brusquement le système cellulaire: le retour de la perméabilité, indispensable à l'anaphase selon les observations d'Herlant, et le gonflement de la zone équatoriale, décelé par von Moellendorf. Ce changement rapide de viscosité coïncide avec une élévation du coefficient de température (Ephrussi, 1927). Il a pour conséquence une inégalité de viscosité entre les pôles, dont la densité est encore grande, et la zone équatoriale devenue plus fluide; il en résulte l'apparition de ces courants plasmatiques superficiels, dirigés des pôles vers l'équateur, qui sont caractéristiques de la télophase et de la plasmodiérèse.

Pendant la télophase, les phénomènes nucléaires sont inverses de ceux observés pendant la prophase; la différence entre les colloïdes nucléaires et cytoplasmiques devient telle que la membrane nucléaire réapparaît; les chromosomes subissent un gonflement progressif, leur réfringence diminue, des vacuoles les déforment et ils s'estompent peu à peu dans les noyaux-fils reconstitués.

Le rôle et l'importance des courants plasmatiques dans la division du cytoplasme ont été soulignés par Spek (1926), qui a observé des œufs de Nématodes, et plus récemment par Chambers (1938), qui a décrit des phénomènes semblables dans l'œuf d'Oursin; ces courants seraient liés à la différence d'état existant entre les pôles et la zone équatoriale, en particulier d'après Spek (1920) à une différence de tension superficielle.

Toute cette période de la télophase est caractérisée chez les fibrocytes en culture par une grande activité superficielle (déformations de la surface, émissions et retraits de pseudopodes) que von Moellendorf (1937) interprète comme le signe d'une visco-régulation, c'est-à-dire d'une égalisation de la viscosité, de la réalisation d'un équilibre dans la répartition de l'eau entre les diverses parties de la cellule; cette activité superficielle serait la manifestation de variations d'imbibition,

selon G. Levi (1934), d'alternances d'hydratation et de déshydratation des particules de la surface engendrant des variations locales dans la tension superficielle et réciproquement.

Enfin, cette agitation cesse peu à peu, la cellule entre dans sa phase de reconstitution; elle perd sa forme globuleuse pour reprendre la forme qui lui est caractéristique et elle acquiert les structures différenciées qui correspondent à son activité fonctionnelle.

En résumé, les changements d'état des colloïdes cellulaires sont marqués par une alternance d'hydratation et de déshydratation, de liquéfaction et de gélification.

L'entrée en mitose est conditionnée par une augmentation de perméabilité dont la conséquence est une diminution de viscosité, la cellule animale devient en général globuleuse.

Durant la période préparatoire, la répartition de l'eau change: la perméabilité diminue, la viscosité augmente et surtout le fuseau se fige, immobilisant les chromosomes dans la plaque équatoriale.

La cellule en métaphase est prête à la division proprement dite; un cycle cellulaire, selon Herlant, est fermé. C'est là une période critique; la plupart des agents expérimentaux arrêtent la division en métaphase et souvent entraînent la mort de la cellule sans que celle-ci ait pu franchir cette étape.

Une brusque révolution, dont la causalité nous échappe encore, marque le début d'un nouveau cycle et la division effective de la cellule: la perméabilité augmente, la zone équatoriale gonfle, le fuseau disparaît, les chromosomes s'effacent, une nouvelle membrane délimite le suc nucléaire et la plasmodiérèse se fait. Lentement une égalisation de la répartition de l'eau annule les effets de la phase préparatoire, la viscosité augmente et la cellule retrouve sa structure fonctionnelle.

Il y a peu de temps, A. Carrel (1931) insistait une fois de plus sur l'étroite dépendance qui lie la cellule à son milieu, de telle sorte que si la cellule modifie le milieu par son activité métabolique, celui-ci à son tour régularise cette activité. Ainsi, toute modification du milieu pourra influencer l'évolution de la mitose tout entière ou agir plus électivement sur l'un ou l'autre des actes de cette évolution.

L'intervention expérimentale peut agir de deux façons: en modifiant l'imbibition des parties cellulaires, action d'hydratation (Quellung) ou de déshydratation (Entquellung), ou en modifiant les lipides cellulaires, action des anesthésiques et des substances liposolubles en général.

Les enregistrements cinématographiques de von Moellendorf se sont révélés comme une source de renseignements précieux dans ce domaine. Cet auteur a précisé au préalable que dans les conditions physiologiques, l'anaphase, c'est-à-dire la séparation des chromosomes en deux amas polaires, marque approximativement le milieu de la mitose: la cellule met autant de temps à préparer sa division, à réaliser son état capable de mitose, qu'à reconstituer sa structure fonctionnelle. La durée totale de la mitose oscillerait entre 50 et 100 minutes, dans les conditions physiologiques de culture.

Les expériences de von Moellendorf sur les cultures de fibrocytes de Lapin nous apprennent que les facteurs augmentant ou diminuant l'hydratation des colloïdes cellulaires provoquent en général un allongement de la période terminale de la mitose, en troublant les phénomènes de visco-régulation nécessaires à l'évolution de celle-ci, ce qui est révélé par une activité superficielle exagérée et de longue durée; les facteurs ayant la propriété de diminuer l'imbibition ont une action plus marquée que ceux possédant la propriété contraire. Une analyse plus détaillée montre que le ralentissement de la mitose relève de mécanismes un peu différents dans les deux cas.

Les sels augmentant ou facilitant l'imbibition cellulaire¹ (KCl, KBr par exemple) allongent en général la période préparatoire en retardant la métaphase, c'est-à-dire la formation de la plaque équatoriale et la gélicification du fuseau, tandis qu'ils

¹ Von Moellendorf (1937) a mis en évidence cette propriété, en mesurant la vitesse de dissolution d'un gel de gélatine à 8%, à une température de 32°,5.

Eau distillée	en moyenne	3 min. 24 sec.
Sol. de KCl à 0,45%		2 » 50 »
Sol. de sucre de canne à 2,25%		3 » 32 »
Sol. de K ₂ SO ₄ à 0,482%		4 » 43 »
etc.		

raccourcissent un peu la période terminale en accélérant l'anaphase et la télophase. Cette accélération ne compense toutefois pas le ralentissement du début et la durée totale de la mitose est augmentée.

Les sels diminuant ou gênant l'imbibition cellulaire (K_2SO_4 par exemple), de même que le sucre de canne, tendent à allonger toutes les phases de la mitose; ils retardent la dissolution de la membrane nucléaire et la formation du mixoplasme; la plaque équatoriale persiste plus ou moins longtemps; l'anaphase, elle aussi, est retardée (M. R. Levi, 1934) et la télophase est particulièrement ralentie.

Les variations de tonicité agissent à peu près de la même façon, dans certaines limites tout au moins: l'hypotonie augmentant l'imbibition et l'hypertonie la diminuant (von Moellendorf, 1938).

Une hypotonie modérée est nuisible pour tous les phénomènes nécessitant une gélification; les chromosomes sont moins réfringents que dans les conditions normales, ce qui rend plus difficile l'interprétation des films. L'action de l'hypotonie est surtout marquée durant la prophase où elle retarde la formation du fuseau. Si cet obstacle est surmonté, la mitose peut s'achever régulièrement, mais les phénomènes d'activité superficielle sont particulièrement violents et durables, ce qui témoigne de la difficulté apportée aux déplacements d'eau indispensables au rétablissement de l'équilibre de la cellule au repos.

Une hypertonie modérée gêne par contre l'imbibition nécessaire à la formation du mixoplasme et allonge ainsi la prophase, elle empêche le gonflement du fuseau pendant l'anaphase et celui des chromosomes à la télophase. Une hypertonie un peu plus forte suspend la mitose en métaphase. Une hypertonie plus forte encore détermine l'apparition de mitoses anormales au même titre que les divers poisons de la caryocinèse et ceci en altérant vraisemblablement le mécanisme viscorégulateur.

* * *

Les expériences que nous venons de rappeler affectent l'allure générale de la mitose à laquelle elles n'apportent que des

perturbations peu importantes. Nous essayerons maintenant de pénétrer plus avant dans l'étude des phénomènes et de déterminer les conditions de chacun des actes principaux de la division cellulaire. Nous n'envisagerons cependant que les actions qui, dans une certaine limite, ne lèsent pas les cellules et nous négligerons en général les actions toxiques qui altèrent plus ou moins gravement l'évolution de la caryocinèse.

Le degré d'imbibition cellulaire dépend de plusieurs facteurs, parmi lesquels nous retiendrons le pH ou concentration ionique, l'équilibre entre les cations monovalents et bivalents, la pression osmotique, la température. Nous y ajouterons plus loin le rapport lipocytyque, c'est-à-dire le rapport entre la cholestérine et les acides gras.

L'importance de la concentration ionique n'a pas échappé aux expérimentateurs. Pearsell et Pristley (1923), F. Weber (1924) en ont souligné toute la valeur dans les cellules végétales et ce dernier a émis l'hypothèse qu'un changement de concentration ionique pourrait être une des conditions du début de la mitose. Il semble aussi ressortir des expériences de Reding et Slosse (1926) qu'une alcalinité optimum du milieu serait nécessaire à la mitose et qu'une augmentation de la concentration en ions H empêcherait celle-ci. Enfin, la segmentation de l'œuf de *Sabellaria*, un ver tubicole, ne serait possible qu'entre un pH de 7 à 11, suivant les observations de Fauré-Fremiet (1924).

En effet, à une concentration ionique déterminée correspond un état déterminé du cytoplasme, en particulier un certain degré d'hydratation; les ions H diminueraient l'imbibition et la perméabilité cellulaire, tandis que les ions OH tendraient à les augmenter (Osterhout, 1915-16); ils seraient ainsi, les uns favorables, les autres défavorables au passage de sol en gel et inversement.

La division cellulaire serait du reste accompagnée d'une modification du pH cytoplasmique, d'après quelques observations, fragmentaires du reste. Reiss (1923) a observé un léger abaissement du pH précédant chacune des premières divisions de l'œuf d'*Echinocardium*, et Yamaha (1935) note que l'acidité des cellules-mères du pollen de *Tradescantia* est maximum pendant la division.

L'équilibre entre les principaux cations représentés dans l'eau de mer, ou dans le milieu intérieur des organismes supérieurs, n'a pas une influence moindre sur le degré d'imbibition des colloïdes cellulaires; aussi le rôle des cations monovalents, Na et K, et celui des cations bivalents, Mg et Ca, ont-ils été le sujet d'expériences les plus diverses. Il en ressort que d'une façon générale les cations monovalents, K spécialement, augmenteraient la perméabilité cellulaire vis-à-vis de l'eau (Herlant, 1920, et d'autres) et provoqueraient une liquéfaction (Verflüssigung) de ses colloïdes (Kerr, 1933; Sakamura, 1933; Churney, 1940) tandis que les cations bivalents, Ca en particulier, diminueraient la perméabilité et détermineraient une gélification (Verfestigung) du cytoplasme, tout au moins à de faibles concentrations, car leur action s'inverserait à des concentrations plus fortes (Heilbrunn et Daugherty, 1933).

Les anions ont été moins étudiés: nous citerons cependant Spek (1923) qui a montré que l'ion Cl facilitait davantage le gonflement de la gélatine que l'ion SO_4 et que cela expliquerait l'action de ces deux ions sur l'augmentation du volume protoplasmique d'un genre d'infusoires, les Opalines. Ces observations sont à rapprocher des expériences de von Moellendorf que nous avons déjà rapportées et qui montrent à la fois l'action favorable de KCl sur la dissolution de la gélatine et sur l'imbibition cellulaire et l'action défavorable de K_2SO_4 sur les mêmes phénomènes.

Nous étudierons les actions ioniques sur l'évolution des chromosomes, de la membrane nucléaire et du fuseau; nous examinerons quelques-uns des facteurs de suspension de la mitose et quelques-uns de ceux qui sont capables de modifier la plasmodiérèse.

L'apparition des *chromosomes* est un phénomène de condensation, de gélification; leur disparition est un phénomène de gonflement, d'imbibition. Leur formation sera donc facilitée par les agents déterminant une diminution de l'hydratation cellulaire. Rappelons que von Moellendorf a signalé qu'une solution hypotonique rendait les chromosomes moins réfringents, moins visibles.

Sakamura (1920-27) détermine, par un abaissement du pH,

leur apparition dans le noyau quiescent des cellules-mères du pollen de *Tradescantia*, de *Lilium* et d'autres espèces ; ces résultats sont cependant inconstants et dépendent de l'état de maturation des cellules-mères ; en effet, Chambers et Sander (1928) ont obtenu le même effet par micropiqûre, ce qui peut s'expliquer par l'instabilité des colloïdes nucléaires et la facile réversibilité des états de sol et de gel ; des gélifications peuvent être déterminées dans l'œuf d'Oursin par une simple agitation à la microaiguille (Chambers, 1938). Sakamura (1927) a encore constaté que les chromosomes des cellules-mères du pollen ne sont bien visibles qu'avec un pH de 2,6 à 5,6 et qu'ils sont à peine visibles dès que le pH atteint 6,7, ce qui montre bien l'action du pH sur l'état d'aggrégation de certaines parties de la cellule.

Plus démonstrative peut-être est l'action des cations sur l'état des chromosomes ; Guareschi, ainsi que Stefanelli, ont observé tous deux, l'année dernière (1940), que les chromosomes géants des glandes labiales d'un insecte, le Chironome, sont invisibles à l'état de sol sous l'action d'une solution isotonique de LiCl et sont visibles à l'état de gel sous l'action d'une solution isotonique de BaCl₂ ; les autres chlorures, NaCl, KCl, MgCl₂, CaCl₂ ont une action intermédiaire. En un mot, la formation et le maintien des chromosomes sont favorisés par les facteurs qui facilitent le passage de l'état de sol à l'état de gel.

L'apparition des chromosomes est suivie de la disparition de la *membrane nucléaire* et de la formation de l'espace cinétique ou mixoplasme. Cette dissolution, réelle ou apparente, de la membrane nucléaire semble résulter d'un phénomène de gonflement, d'une égalisation de l'imbibition et de la viscosité du caryoplasme et du protoplasme périnucléaire, comme l'indiquerait l'égalisation de leurs deux indices de réfraction (Pfeiffer, 1936) ; la néoformation de la membrane nucléaire au moment de la télophase serait une condensation de surface entre le suc nucléaire et le protoplasme cellulaire.

L'étude de ces phénomènes est très délicate et les quelques renseignements que nous possédons se rapportent au flétrissement de la vésicule germinative, c'est-à-dire à la prophase de la première figure de maturation des œufs d'Echinodermes.

Deux facteurs favorisent ce flétrissement, l'alcalinisation de l'eau de mer (ions OH), d'après Loeb (1902), Fauré-Fremiet (1921), Hörstadius (1923), Dalcq (1928); l'action des cations bivalents Ca, d'après Hörstadius (1923) et Dalcq (1924-25). Ce sont là deux effets contraires, les ions OH augmentent l'imbibition, les cations Ca la diminuent; il s'agit sans doute d'un équilibre dont nous ignorons l'essence.

Les cations monovalents, K et Na, seraient défavorables à la disparition de la membrane, quoiqu'ils soient réputés faciliter le gonflement cellulaire.

La formation du *fuseau métaphasique* est de nouveau un phénomène de gélification, sa disparition est une liquéfaction. Résistant aux actions mécaniques grâce à sa rigidité et à sa plasticité, le fuseau est au contraire d'une très grande sensibilité aux variations d'imbibition; ses éléments sont facilement dispersables (Runnström). Sa formation et son maintien dépendent d'un certain degré d'hydratation cytoplasmique et d'un certain degré de viscosité. Sa gélification comme sa liquéfaction peuvent être provoquées aussi bien par les facteurs diminuant l'imbibition cellulaire que par ceux qui l'augmentent; ainsi, la macération dans l'eau lui fait perdre sa réfringence; il s'imbibe et disparaît (Schmidt). Cette liquéfaction du fuseau a pour conséquence inéluctable une régression des chromosomes, qui gonflent à leur tour et se vacuolisent, quelle que soit la phase cinétique expérimentée (Rosenfeld, 1933; Upcott, 1937); les chromosomes involuent dans ce cas de la même façon que durant la télophase, au moment de la reconstitution des noyaux-fils. L'intégrité du fuseau conditionne celle des chromosomes; le fuseau est le seul milieu qui permette l'intégrité des chromosomes (Wassermann, 1929).

Cette importance du fuseau, en même temps que sa grande fragilité, expliquent que la métaphase soit une période critique et que la plupart des agents inhibiteurs de la mitose arrêtent celle-ci en métaphase. Ainsi agit la colchicine, pour faire une brève allusion à un des poisons de la mitose, qui a fait l'objet des recherches les plus récentes. L'action de cet alcaloïde, dérivé du phénantrène, est caractérisée par un blocage de la caryocinèse en métaphase et souvent, dans les cellules animales en

particulier, par des altérations chromosomiques, comparables à celles qui sont provoquées par les rayons ultra-violetes ou les rayons X. Dans les cellules végétales, qui paraissent plus résistantes vis-à-vis de ce poison, l'altération du fuseau a pour conséquence la régression des chromosomes et la création d'une polyploïdie, si la fissuration de ces derniers a pu s'achever.

L'effet colchicinique relèverait d'un trouble de la viscosité-régulation d'après von Moellendorf (1939), sans que cet auteur puisse préciser la nature de ce trouble.

Un blocage en métaphase et des altérations chromosomiques semblables peuvent aussi résulter, avons-nous vu, de l'action d'une solution fortement hypertonique et ceci nous ramène à l'étude des variations de perméabilité et de viscosité nécessaires à l'accomplissement de la mitose. L'anaphase, c'est-à-dire la séparation des éléments nucléaires et leur groupement polaire aux extrémités du fuseau, requiert un retour de perméabilité (Herlant, 1920) et un gonflement de la zone équatoriale (von Moellendorf (1937); ce gonflement se propage ensuite vers les pôles, tandis que le fuseau disparaît, permettant la reconstitution des noyaux-fils. En conséquence, tout facteur, contrariant cette augmentation relative de la perméabilité ou diminuant l'imbibition cytoplasmique, empêchera la mitose de s'achever. C'est ce qu'ont observé Normann (1896), dans l'action de $MgCl_2$ sur la segmentation des œufs d'*Arbacia*, Dalcq (1925) et récemment Churney (1940), dans l'effet de $CaCl_2$, et Töndury (1939), dans celui de Na_2SO_4 sur les œufs d'Oursins. La division est suspendue sous l'influence de ces sels, qui ont la propriété commune de gêner l'hydratation du cytoplasme. Il en sera de même des solutions hypertoniques (Loeb, 1902), dont l'effet exosmotique fait obstacle à la pénétration de l'eau nécessaire au changement de viscosité de l'anaphase. KCl et les solutions hypotoniques, qui au contraire tendent à faciliter cette hydratation, arrêteront aussi la mitose (F. R. Lillie, 1902), mais cette fois-ci en exagérant le degré d'imbibition cellulaire.

Il est nécessaire de nuancer l'action de ces facteurs inhibiteurs de la mitose, puisque leur effet change avec leur concentration: à faible dose, ils suspendent seulement la plasmodiérèse; à doses moyennes, ils bloquent la caryocinèse en métaphase; à

doses fortes enfin, ils provoquent une régression de la figure mitotique et un retour du noyau à l'état quiescent.

Quoique phénomènes essentiellement différents (Geitler, 1934), la division nucléaire, plus exactement l'anaphase, et la division cytoplasmique sont cependant très souvent couplées (von Moellendorf, 1937); elles sont conditionnées par le même changement d'état des cellules, gonflement équatorial et établissement de courants plasmatiques. Elles peuvent cependant être dissociées: la caryocinèse sans plasmodiérèse est un phénomène banal, à l'origine de multiples formations plasmodiales; la plasmodiérèse sans caryocinèse peut être obtenue expérimentalement par toute une série de procédés, qui ont ceci de commun qu'ils déterminent à des degrés divers une augmentation de la viscosité. Dalcq (1925) obtient chez l'œuf d'Astérie en voie de maturation une plasmodiérèse imparfaite, sans division nucléaire (autotomie végétative), par un mélange approprié de CaCl_2 et KCl en solution isotonique. Inversement, Demoor (1894), en asphyxiant les cellules de *Tradescantia*, Loeb (1891), en soumettant des œufs d'Oursin à une solution hypertonique, ont empêché la plasmodiérèse sans suspendre l'évolution de la caryocinèse.

Dans ce même ordre d'idées les expériences de Vlès et Dragoiu (1921), sur la segmentation de l'œuf d'Oursin, mettent bien en évidence l'effet progressif des facteurs d'arrêt de la division cellulaire: l'eau de mer où se développaient les œufs mis en expérience possédait une pression osmotique moyenne de 25 atmosphères; les auteurs l'ont rendue de plus en plus hypertonique par addition de doses croissantes de sucre et ils purent constater qu'il suffit d'élever la pression osmotique d'une dizaine d'atmosphères pour empêcher la plasmodiérèse sans arrêter l'évolution nucléaire; tandis que celle-ci est bloquée, si l'augmentation de pression atteint une vingtaine d'atmosphères; la figure mitotique entre alors en régression.

S'appuyant sur ces expériences, Vlès et Dragoiu ont essayé de calculer le travail que représenterait la division d'un œuf d'Oursin qui mesure 3,5 mm en moyenne de diamètre. Simplifiant à l'excès le problème, ils ont ramené le travail cellulaire à un simple travail osmotique et leurs calculs les ont conduits

à estimer à 4 ergs environ le travail nécessité par le partage de l'œuf en ses deux premiers blastomères. Sans attribuer à ce chiffre approximatif une valeur autre que celle d'un ordre de grandeur, cela suffit pour montrer que les phénomènes physico-chimiques qui se produisent dans la cellule au moment de la division représentent des transformations d'énergie considérables.

* * *

L'importance du coefficient lipocytyque et celle de la théorie d'Overton, dans les phénomènes d'imbibition et de perméabilité cellulaire, nous engagent à dire deux mots de l'action des anesthésiques et des substances liposolubles en général, sur la division cellulaire. Ceci nous conduira à la limite du normal et de l'anormal, limite que nous nous sommes proposé de ne pas franchir ce soir.

L'imbibition cellulaire est conditionnée, avons-nous rappelé, par la pression osmotique, par le pH et l'équilibre des ions; elle est déterminée aussi par le coefficient lipocytyque de Mayer et Schaeffer (1913); elle est proportionnelle à la teneur du protoplasme en cholestérine.

Avec les substances anesthésiques la question de concentration passe au premier plan; en effet, la concentration utile change d'une espèce à l'autre et rend difficile les comparaisons, car l'action des substances liposolubles est inverse suivant que la dose expérimentée est forte ou faible. D'après Herlant (1920) qui a étudié l'effet de l'éther et du chloroforme sur la plasmolyse et la cytolysse des œufs d'Oursin, à doses moyennes, les anesthésiques diminueraient la perméabilité, en abaissant la tension superficielle, et faciliteraient ainsi les plasmolyses, qui apparaissent précocement; à doses fortes, ils augmenteraient la perméabilité et provoqueraient des cytolyses rapides. Le premier effet confirme les observations de R. S. Lillie (1912-16), d'Osterhout (1913-16), de McClendon (1915) et d'autres, qui avaient déjà constaté une diminution de perméabilité avec divers anesthésiques. Le second effet appuie la théorie d'Overton et concorde avec d'autres expériences, qui démontrent que

les substances liposolubles augmentent l'imbibition cellulaire et diminuent la viscosité du cytoplasme.

La méthode cinématographique a permis à von Moellendorf et à son élève Krantz de préciser cette action; ceux-ci ont étudié l'uréthane, l'alcool butylique et plus particulièrement l'alcool éthylique. D'une façon générale, ces substances, modifiant la tension superficielle, troublent les phénomènes de viscosité en altérant les lipides cellulaires et provoquent souvent des mitoses anormales. A doses appropriées ces substances allongent la durée de la mitose en gênant la formation des chromosomes et la dissolution de la membrane nucléaire pendant la prophase; elles nuisent spécialement à la formation du fuseau pendant la métaphase; elles déterminent un état globuleux de la cellule, précoce et persistant, qui pourrait s'expliquer par une diminution de viscosité plus importante que la diminution de tension superficielle (von Moellendorf, 1937).

Nous résumerons les observations de Krantz (1938) concernant l'alcool éthylique, ajouté à la dose de 0,5 à 3% à la solution de Ringer du milieu de culture des fibrocytes de Lapin. A faible dose, l'alcool éthylique semble avoir une action stimulante sur la mitose, tandis qu'il est nettement toxique à dose plus élevée. Cet effet de stimulation est peut-être apparent seulement, du fait de la réalisation précoce de l'état globuleux par diminution des frottements intérieurs.

Le mixoplasme formé, la gélification du fuseau et le groupement des chromosomes en plaque équatoriale sont rendus difficiles. En même temps, la cellule présente une activité superficielle inaccoutumée, qui ne paraît pas capable de compenser durant la prophase l'abaissement de tension superficielle. Le gonflement équatorial du fuseau et l'ascension polaire des chromosomes durant l'anaphase s'effectuent facilement, mais la cellule se retrouve alors en face des mêmes difficultés qu'à la prophase; elle a peine à réaliser l'égalisation de viscosité nécessaire à la télophase et à la reconstitution de noyaux fils; la plasmodiérèse est retardée, elle fait parfois défaut et la cellule persiste dans son état globuleux.

Ces modifications dans l'évolution de la mitose semblent relever d'une action purement physicochimique de l'alcool sur

la viscorégulation; en effet, elles sont passagères et après quelques heures les mitoses redeviennent normales; il semble que l'alcool ait été brûlé et que son action ait disparu.

Les observations de Krantz confirment et coordonnent d'autres plus anciennes. L'action défavorable des anesthésiques sur la formation du fuseau et l'arrêt de la mitose en métaphase avaient été vus par Kemp (1931) et interprétés par Rosenfeld (1933) comme une augmentation d'imbibition; la dissociation entre la division nucléaire et la division protoplasmique avait été signalée par R. S. Lillie (1903) chez les œufs d'Astéries. Mais il ne s'agissait encore que d'observations fragmentaires ne nous renseignant qu'imparfaitement sur l'évolution de la mitose sous l'influence des anesthésiques.

* * *

Pour ne pas allonger cette conférence,

nous ne discuterons pas d'autres problèmes intéressant la division cellulaire, telle la sensibilité particulière de la cellule en mitose vis-à-vis de facteurs abiotiques (rayons ultraviolets, rayons X, etc.);

nous n'étudierons pas l'action de l'organisme, en particulier celle de ses hormones (thyroxine, etc.) sur le déclenchement et le rythme des mitoses;

nous ne parlerons pas de l'action des poisons de la mitose (arsenic, colchicine) parmi lesquels il faut aussi ranger les substances cancérigènes, et nous ne décrirons pas les divers aspects de la mitose pathologique (mitose polycentrique, coalescence des chromosomes, etc.);

nous ne soulèverons pas le problème de la causalité de la mitose, dont la solution nous échappe presque complètement, car, ni le rayonnement mitogénétique de Gurwitsch, ni les hormones de division d'Haberlandt n'apportent de réponse suffisante.

Nous avons limité notre étude aux principales modifications physico-chimiques de la cellule qui conditionnent sa division caryocinétique.

Nous concluerons en disant que, pour qu'une cellule soit prête à se diviser, quel que soit le facteur qui déclenchera ce phénomène :

Il faut qu'elle soit capable de subir de brusques changements d'équilibre dans son système colloïdal, des alternances de liquéfaction et de gélification de ses composants, peut-être des inversions de phases entre quelques-uns de ses colloïdes, selon l'hypothèse d'Herlant (1920).

Il faut que son degré d'imbibition soit favorable à de rapides déplacements d'eau entre ses parties pour permettre le passage de l'état de sol à l'état de gel ou inversement; cette imbibition peut varier entre certaines limites, en dehors desquelles la mitose devient anormale ou même n'est plus possible; un excès d'hydratation cellulaire est aussi nuisible à la division qu'un défaut d'imbibition.

Ces variations d'imbibition sont en corrélation étroite avec des modifications de la perméabilité et de la viscosité, qui paraissent elles-mêmes conditionnées par le milieu: par sa température, qui peut dans certaines limites augmenter ou diminuer l'imbibition cytoplasmique; par sa concentration ionique; par l'équilibre de ses ions, en particulier par la concentration relative de cations monovalents et de cations bivalents.

Grâce aux relations étroites existant entre le milieu et la cellule, l'équilibre ionique du milieu déterminera, en une certaine mesure tout au moins, celui de la cellule et conditionnera aussi son degré d'imbibition et de viscosité.

L'action des cations serait-elle comparable, comme le suggère Herlant, à leur effet dans les expériences de Bancroft (1913) et celles de Clowes (1916) qui montrent qu'en présence de savon de Na on obtient une émulsion d'huile dans l'eau, qu'en présence de savon de Ca il se forme une émulsion d'eau dans l'huile et que ces émulsions sont réversibles.

Les variations de perméabilité seraient-elles liées à des renversements de phases semblables à celles-ci ? Les substances protidiques joueraient-elles, comme le suppose encore Herlant, le rôle de phases continues durant la période de perméabilité, tandis que ce seraient les substances lipidiques qui prendraient ce rôle durant la période d'imperméabilité ?

Ce ne sont là sans doute qu'hypothèses, presque gratuites, mais qui essayent de donner par analogie une image de quelques-unes des transformations possibles des colloïdes cellulaires pendant la division.

Une dernière conclusion: quelle que soit la facilité de l'observation des jeux chromosomiques, quelle que soit leur beauté même, nous répèterons avec Dalcq (1928) qu'il ne faut pas nous laisser « fasciner par les images admirables de l'édifice mitotique ». Ce qui domine la caryocinèse, c'est la vie du protoplasme, ce sont les variations intimes de son système colloïdal, qui seules permettront un jour peut-être d'expliquer plus complètement les conditions et les causes de la division cellulaire.
