

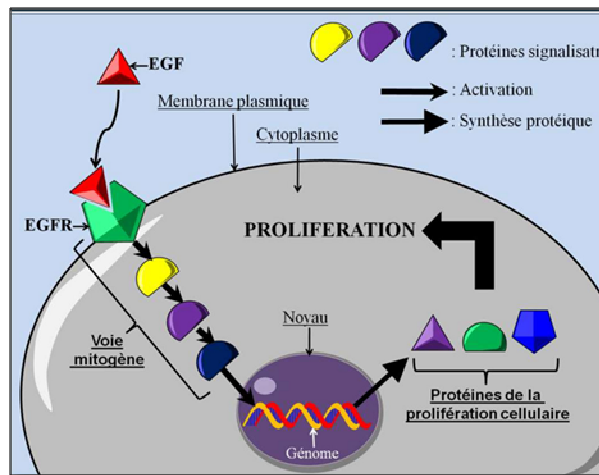
TD n° 2 : Cycle cellulaire

La plupart des cellules de l'organisme humain sont capables de se reproduire ce qui est essentiel pour la croissance, le renouvellement et le remplacement tissulaire.

La signalisation de la prolifération

Une cellule normale ne prolifère que si elle reçoit les signaux de prolifération adéquats.

Une cellule peut recevoir différents types de signaux en provenance d'autres cellules qui activent sa prolifération. Ces signaux sont portés par les facteurs de croissance, comme le facteur de croissance épithélial EGF (*Epithelial Growth Factor*) qui active la prolifération des cellules épithéliales.



La signalisation de la prolifération cellulaire. En se fixant à son récepteur, l'EGF entraîne l'activation d'une cascade de signalisations, appelée voie mitogène, qui aboutit à la synthèse de protéines engendrant la prolifération cellulaire.

Une cellule capable de se diviser alterne entre les périodes de division et les périodes quiescentes. L'intervalle entre les phases de division est appelé interphase. Comme la mitose est achevée en moins d'une heure, la plupart des cellules de l'organisme sont en interphase pendant la plus grande partie du temps.

L'interphase se divise en trois sous-phases nommées G1, S et G2 (les phases G pour gap intervalle), elles se situent avant et après la phase S synthèse.

Au cours de ces trois sous-phases, la cellule croît en produisant des protéines et des organites ; toutefois, la chromatine se reproduit seulement durant la phase S.

Phase G1 : Les cellules ont une activité métabolique ; elles synthétisent les protéines propres au tissu dont elles font partie et croissent rapidement. C'est la phase dont la durée est la plus variable, chez les cellules qui se divisent fréquemment, la phase G1 peut durer de quelques minutes à quelques heures, chez celles qui se divisent moins souvent, elle peut durer des jours, voire des années. Les cellules qui ont définitivement ou pour un certain temps cessé de se diviser sont dites en phase **G0**, à la fin de la G1, les centrioles commencent à se répliquer.

Phase S : l'ADN se réplique de sorte que les deux cellules qui seront produites reçoivent des copies identiques du matériel génétique, il y'a formation de nouvelles histones qui sont assemblées en chromatine. Ce qui est sûr, c'est que la mitose ne peut pas se dérouler correctement si la phase S n'a pas réussi.

Phase G2 : La dernière phase de l'interphase est très courte ; les enzymes et les protéines (tubulines ...) nécessaires à la division sont synthétisées et amenées aux sites appropriés. À la fin de l'interphase la répllication des centrioles amorcés en G1 est terminée. La cellule est maintenant prête à se diviser.

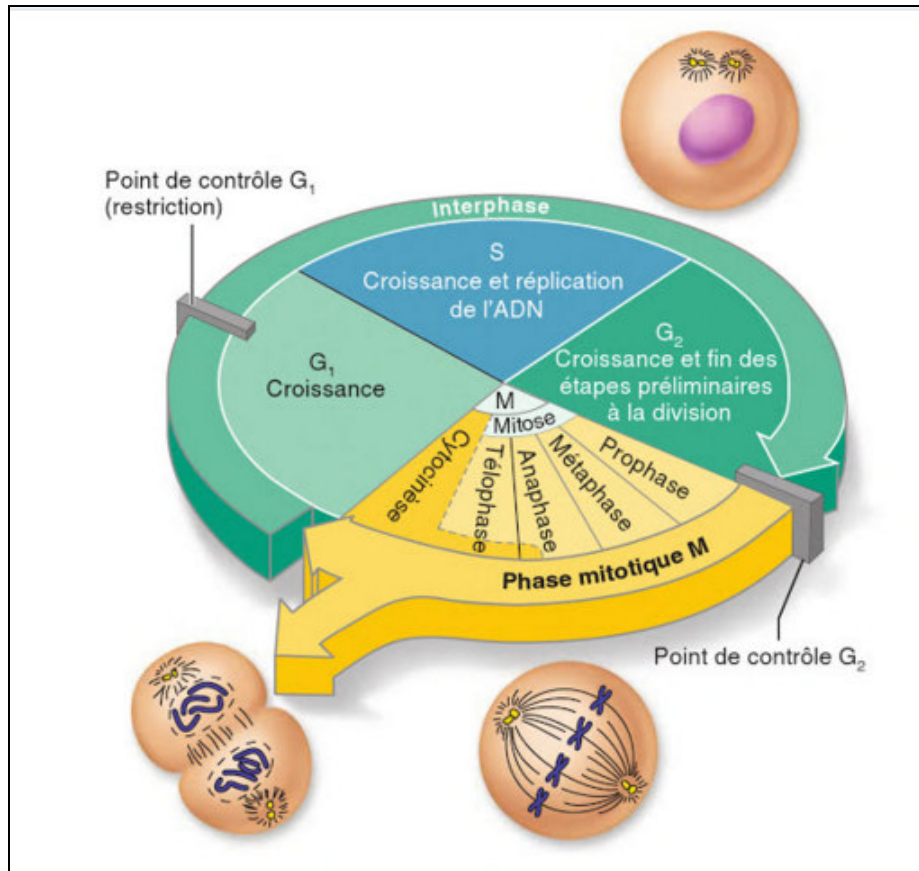


Figure 1 : Cycle cellulaire.

On distingue quatre phases de la mitose : prophase, métaphase, anaphase et télophase.

Prophase : Lors de la prophase, la chromatine diffuse se condense et forme des chromosomes individualisés. Ces chromosomes sont constitués de deux chromatides sœurs, suite à la duplication survenue pendant la phase S, associées par une région particulièrement condensée, le centromère. L'enveloppe nucléaire commence à disparaître. Les centrosomes, dupliqués lors des stades G₁ et G₂, s'éloignent l'un de l'autre et deviennent des centres mitotiques (MTOC, *Microtubule Organizing Center*) à l'origine des microtubules permettant la mise en place du fuseau mitotique, ou fuseau achromatique. Les microtubules polaires, attachés aux centrosomes par leur extrémité (-), s'allongent par polymérisation de monomères de tubuline au niveau de leur extrémité (+).

En fin de prophase, les kinétochores, plaques protéiques, se développent et s'attachent de part et d'autre du centromère.

L'événement majeur de la prométaphase est la désagrégation de l'enveloppe nucléaire du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Les microtubules polaires pénètrent dans l'espace nucléaire et se fixent sur les kinétochores, modifiés à cet effet. Ils sont alors qualifiés de microtubules kinétochoriens. Ils exercent des tensions sur les chromosomes auxquels ils sont attachés.

Métaphase

Lors de la métaphase, les chromosomes, qui ont atteint leur degré de condensation maximum, s'alignent sur la plaque équatoriale, position à égale distance des deux pôles.

Anaphase

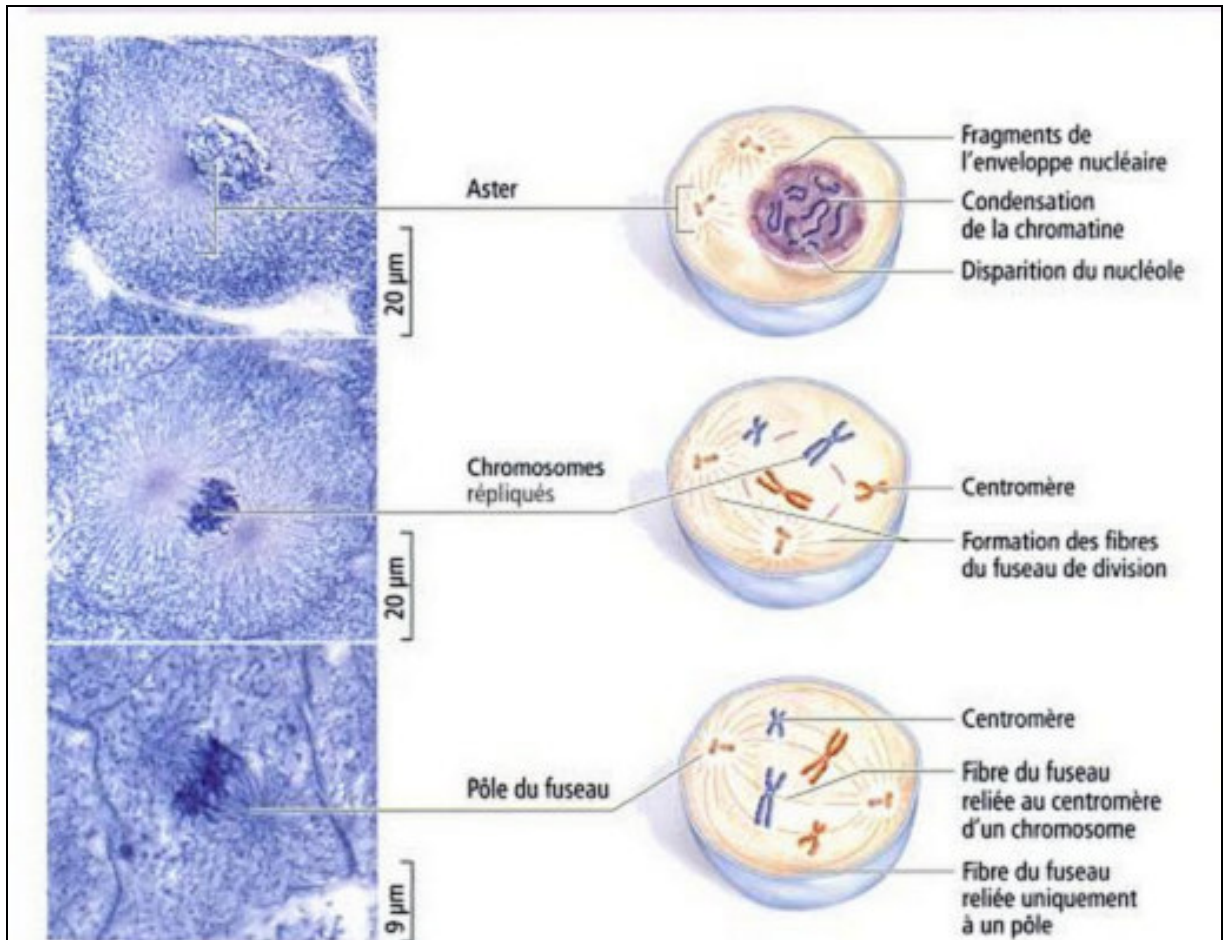
L'anaphase est marquée par la séparation des deux chromatides sœurs, suite à la rupture du centromère. Chaque chromatide migre vers chacun des pôles, entraînée par le raccourcissement des microtubules kinétochoriens. Les microtubules polaires s'allongent, ce qui écarte les pôles du fuseau.

Télophase

La télophase débute dès que les mouvements des chromosomes cessent. Les vésicules nucléaires s'associent à la chromatine, répartis en deux lots à chaque pôle de la cellule, et forment la nouvelle enveloppe nucléaire. Les microtubules disparaissent progressivement. Les éléments appartenant au réticulum endoplasmique, à l'appareil de Golgi, mais aussi les mitochondries, se séparent en quantités égales vers les deux futures cellules filles.

La cytotérière

La cytotérière, division du cytoplasme est en général concomitante de la télophase. Dans les cellules animales, elle est marquée par une invagination de la membrane plasmique au niveau du plan équatorial du fuseau mitotique. Cette déformation est due à l'activité d'un anneau contractile d'actine et de myosine. Lorsque le sillon de division est suffisamment profond, il rencontre le reste du fuseau mitotique formant un corps intermédiaire qui finit par se rompre et libérer deux cellules filles indépendantes.



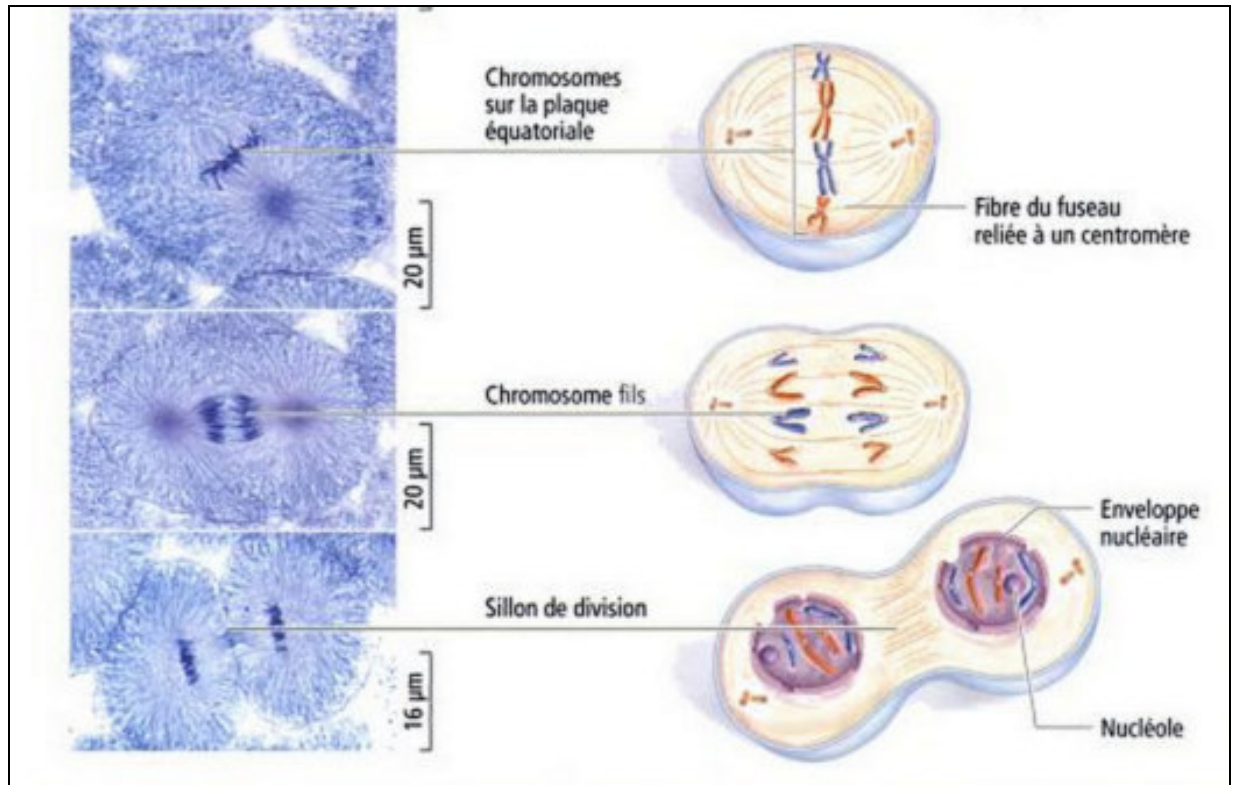


Figure 2 : Phases de mitose pour une cellule $2n=4$

Le bon déroulement du cycle cellulaire est essentiel au fonctionnement adéquat du corps humain. En fait ces mécanismes soutiennent la croissance et le développement de l'organisme, tout en étant au cœur de l'entretien et la réparation des tissus. S'ils se dérèglent, ils entraînent une prolifération anormale des cellules par mitose, et une tumeur peut en résulter.

Le contrôle du cycle cellulaire

Au cours du cycle cellulaire le point extrêmement important, c'est la division à l'identique de la cellule, avec chaque cellule fille qui a un patrimoine génétique complet et identique à la cellule mère.

Le contrôle des différentes étapes du cycle cellulaire est assuré par des molécules qui sont des protéines, soit toutes seules soit en complexe macromoléculaire, c'est-à-dire plusieurs protéines associées entre elles, et ce sont ces protéines qui assurent cette fonction de contrôle. Pour que la cellule entre en cycle, donc pour qu'elle passe de la phase G₀ de repos à l'entrée du cycle cellulaire, il faut qu'il y ait dans le milieu environnant de la cellule donc à l'extérieur

Année Universitaire : 2019-2020

la présence de facteurs de croissance. S'il n'y a pas de facteurs de croissance, la cellule n'entre pas en cycle. S'il y a des facteurs de croissance la cellule débute son cycle et entre en cycle de façon irréversible même si le facteur de croissance disparaît ensuite, le cycle cellulaire est lancé et ira jusqu'au bout.

Les points principaux de contrôle du cycle cellulaire sont d'abord un point de vérification de la croissance de la cellule (si elle a été suffisamment importante), un point de réparation de l'ADN (l'ADN doit être complètement réparé donc il y a des enzymes de réparation qui sont là pour réparer d'éventuelles lésions), et un point qui vérifie qu'il y a bien duplication de l'ADN (deux copies identiques de l'ADN destinées à chacune des cellules filles).

Une fois que la mitose est déclenchée il y a d'autres contrôles, assurés par des complexes macromoléculaires ; ces complexes sont multiples, ils sont différents en début et en fin mitose, ils sont aussi localisés pour certains dans le noyau, pour d'autres dans le cytoplasme. Parmi ces protéines contrôle du cycle cellulaire, il y en a une qui est très importante qu'on appelle la protéine pP53. p53, c'est un facteur de transcription c'est-à-dire que c'est une protéine qui est dans le cytosol qui va aller dans le noyau et se fixer sur le promoteur de certains gènes pour activer la transcription de ces gènes. p53 contrôle en particulier la transcription des gènes importants pour la réparation de l'ADN, pour le cycle cellulaire et pour la mort de la cellule.

En situation normale, donc de stress minimal, il y a des petites quantités de P53 et P53 va plutôt activer les gènes destinés à la réparation de l'ADN et permettre la survie de la cellule. Au contraire, en situation de stress important p53 va plutôt activer des gènes qui stoppe le cycle cellulaire et provoque la mort de la cellule. Il y a des mutations du gène P53 dans de nombreux cancers. Dans ces cancers il n'y a donc pas de protéines pP53 actives susceptibles de déclencher l'apoptose de la cellule.

Or un certain nombre de traitements anticancéreux, notamment les irradiations ou certains traitements chimiothérapeutiques, qui ont justement pour but de déclencher l'apoptose de la cellule et d'empêcher le cycle cellulaire. Et donc ces traitements seront peu efficaces quand, dans le cancer, il y a une mutation de ce gène p53.

Il y a d'autres anomalies du cycle cellulaire et du contrôle du cycle cellulaire dans la cellule cancéreuse : notamment la cellule cancéreuse est capable de se mettre en cycle cellulaire même en l'absence de facteur de croissance. Ceci est dû en particulier à des mutations de récepteurs de facteur de croissance qui est sur la membrane de la cellule cancéreuse et qui est constamment activé même quand il n'y a pas de facteurs de croissance, et ça permet à la cellule cancéreuse de rentrer en cycle même quand elle est dans un tissu qui est pauvre en oxygène ou pauvre en nutriments.

A l'intérieur de la cellule cancéreuse il y a aussi de nombreuses anomalies des régulateurs et des points de contrôle du cycle cellulaire qui font que le cycle cellulaire peut se déclencher même en l'absence de réparation complète de l'ADN ; et ce cycle cellulaire peut aboutir à deux cellules filles dont le patrimoine génétique ne sera pas bien réparti entre les deux cellules et donc pas tout à fait identique entre les deux cellules.

Il y a des circonstances dans lesquelles la division cellulaire est asymétrique. Ça peut être les deux cellules filles qui n'ont pas la même taille, il y a une cellule qui est plus petite que l'autre, même si les deux copies ADN sont identiques ; ou bien ça peut être deux cellules filles qui sont de même taille mais dont le contenu intracellulaire est différent, les deux copies d'ADN sont identiques mais par exemple les ARN messagers au moment de la séparation des deux cellules filles n'ont pas été répartis de façon identique dans les deux cellules filles et donc il va y avoir certains ARN messagers dans une cellule et pas dans l'autre, et donc il va y avoir une cellule qui va exprimer certaines protéines et pas l'autre ; et donc les deux cellules filles ne seront plus identiques.

Université Oran 1, Faculté de Médecine, Service d'Histologie-Embryologie

Travaux Pratiques et Dirigés de Cytologie des étudiants en première année de Médecine

Année Universitaire : 2019-2020