

Chap 5 : Le cycle cellulaire et sa régulation

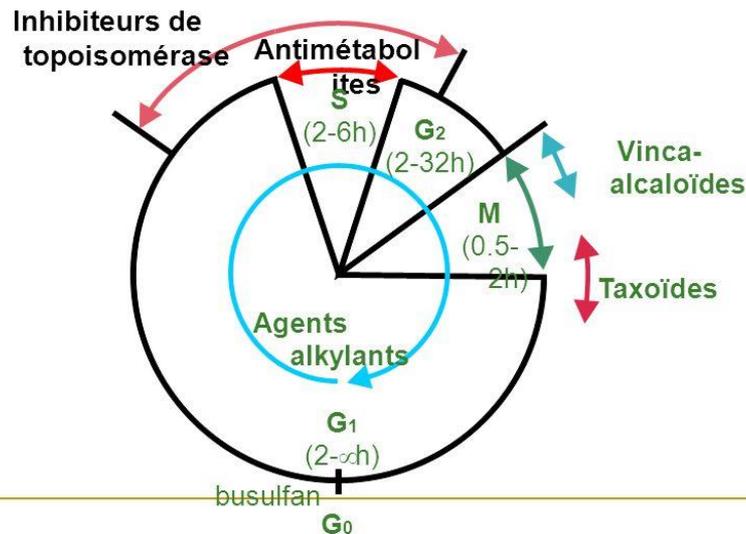
UE 2.4 BCM chap 5

1) introduction

- Le **cycle cellulaire** est l'ensemble des phases par lesquelles une cellule passe entre deux divisions successives.
- Le cycle cellulaire correspond à une succession ordonnée d'évènements.
- Le cycle cellulaire peut être l'objet de dérèglements qui peuvent conduire à des proliférations anarchiques (tumeurs).
- Chez les eucaryotes animaux la succession de cycles cellulaires permet :
 - le développement embryonnaire
 - la croissance
 - le renouvellement constant des tissus

- toutes les cellules sauf neurones et hématies sont susceptibles de se diviser
- Intérêt: capital en pathologie et en thérapie, pour la croissance tumorale (efficacité d'une chimio dépend du moment où elle intervient dans le cycle cellulaire)

Agents Cytotoxiques et Cycle Cellulaire

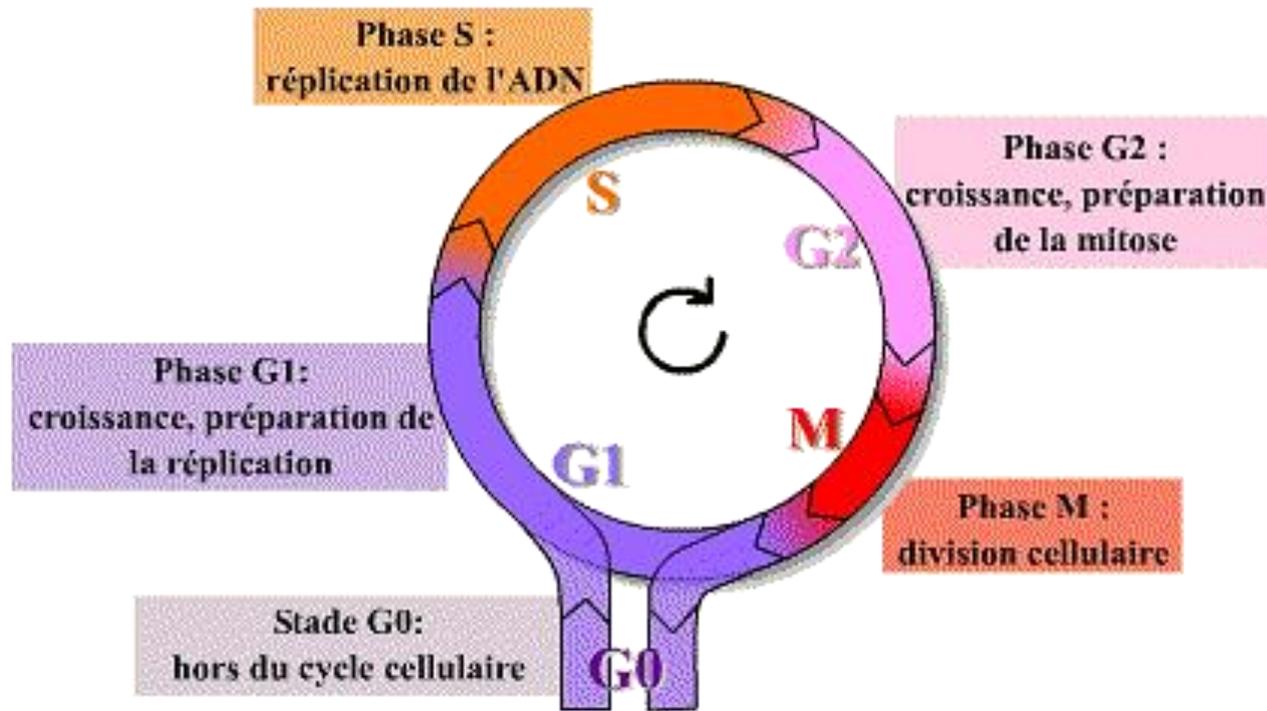


Lien avec cours ONCOLOGIE
UE 2.10

2) les phases du cycle

Avant qu'une cellule puisse se diviser, il faut qu'elle grandisse jusqu'à une certaine taille, qu'elle duplique ses chromosomes, qu'elle sépare ses chromosomes avec une distribution exacte entre les 2 cellules filles.

Tous ces processus sont coordonnés durant le cycle cellulaire.

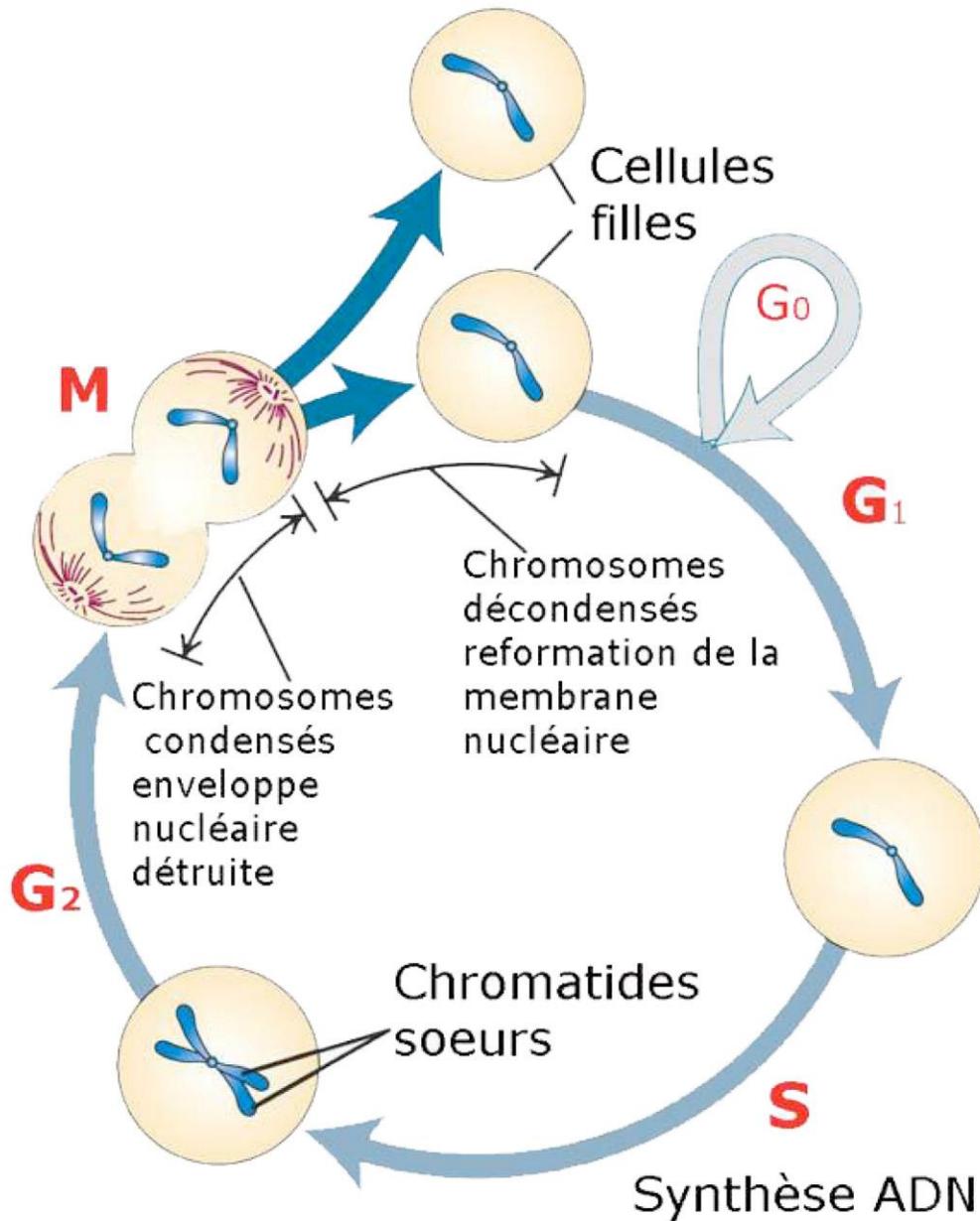


Le cycle cellulaire comprend toujours deux périodes bien distinctes :

- **interphase**, étape qui prépare la cellule à la division (période pendant laquelle croissance cellulaire et réplication de l'ADN s'effectuent de manière coordonnée en vue de la division cellulaire)
- **mitose**, étape de division cellulaire, caractérisée par la disparition de l'enveloppe nucléaire et par l'apparition des chromosomes.

Dans un cycle, les quatre phases se succèdent dans **un ordre immuable** : G1, S, G2 et M.

- Durant les phases S et phase M, les cellules exécutent les deux événements fondamentaux du cycle : réplication de l'ADN (**phase S**, pour synthèse) et partage rigoureusement égal des chromosomes entre les 2 cellules filles (**phase M**, pour mitose).
- Les deux autres phases du cycle, **G1** et **G2**, représentent des intervalles (Gap) : au cours de la phase G1, la cellule effectue sa croissance et se prépare pour effectuer correctement la phase S. Au cours de la phase G2, la cellule se prépare pour la phase M.



Chaque cycle cellulaire consiste dans 4 phases successives :

- phase **G₁** (pour **Gap** ou Growth phase 1)
- phase **S** (DNA **Synthesis**)
- phase **G₂** (pour **Gap** ou Growth phase 2),
- phase **M** (pour **mitose** ou méiose)

On appelle **G₀** l'état de repos des cellules qui ne se divisent pas.

2.1. L'interphase

C'est la période comprise entre la fin d'une division et le début de la suivante.

Elle se décompose en :

- une **phase G1** (G: initiale de gap, intervalle), phase de croissance de la cellule, conditionne la durée du cycle.
- une **phase S**, phase de réplication de l'ADN
- une **phase G2**, phase de croissance et de préparation à la mitose.

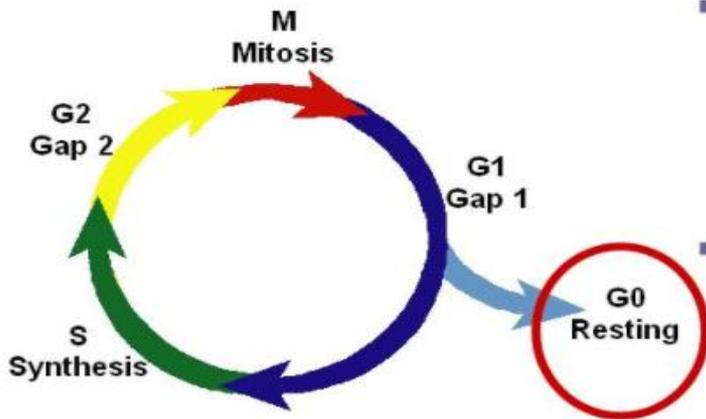
➤ *Dans les cellules embryonnaires précoces, les divisions cellulaires sont rapides et se font sans augmentation de la masse cellulaire, conduisant à la formation de cellules de taille décroissante. Dans ce cas, l'interphase est constituée uniquement par la phase S.*

➤ *En revanche, les cellules somatiques se divisent en conservant leur taille, ce qui exige des synthèses protéiques. La durée de la phase G1, variant de quelques heures à quelques jours, conditionne la durée totale du cycle cellulaire.*

G₀ phase

■ G₀ phase

- non-dividing, differentiated state
- most human cells in G₀ phase



■ liver cells

- in G₀, but can be "called back" to cell cycle by external cues

■ nerve & muscle cells

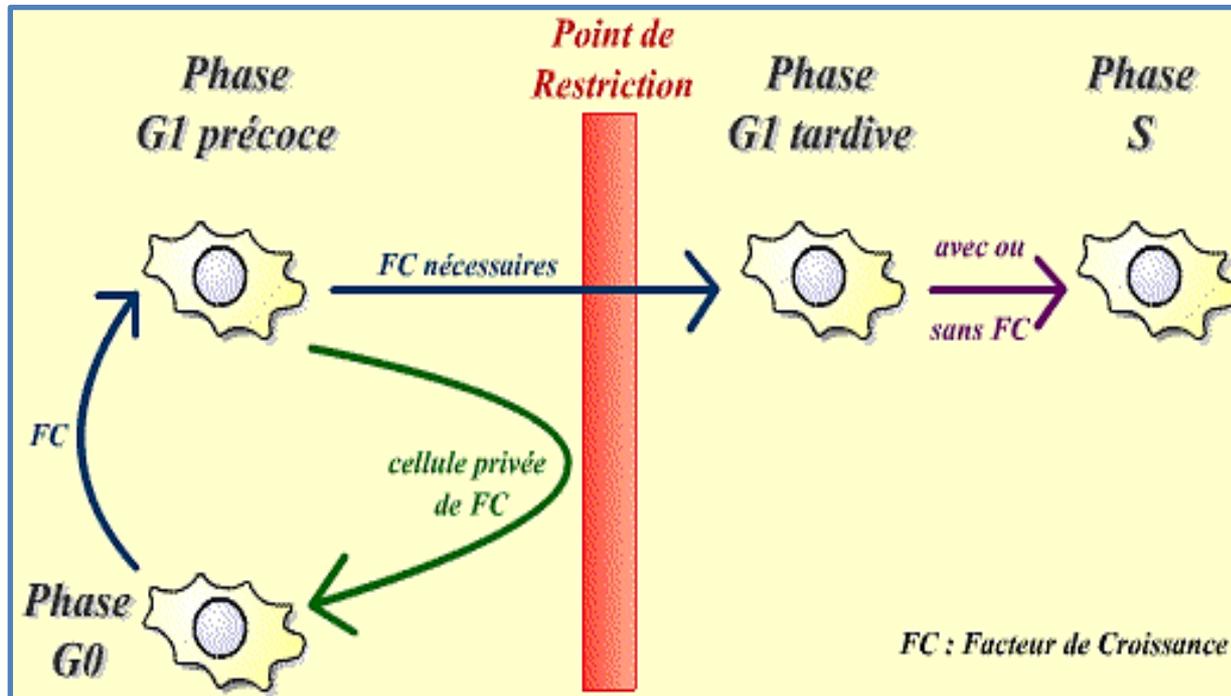
- highly specialized
- arrested in G₀ & can never divide

La plupart des cellules dans un organisme adulte sont en G₀ aussi appelée phase de **quiescence**. Elles peuvent y rester pendant des années.

- Certaines cellules terminales sont dans un état G₀ définitif, comme les polynucléaires ou les neurones.
- D'autres peuvent, sous l'effet de facteurs externes, passer de l'état de repos G₀ à l'état actif G₁ (ainsi les hépatocytes après hépatectomie partielle, ou les lymphocytes avant la stimulation antigénique)

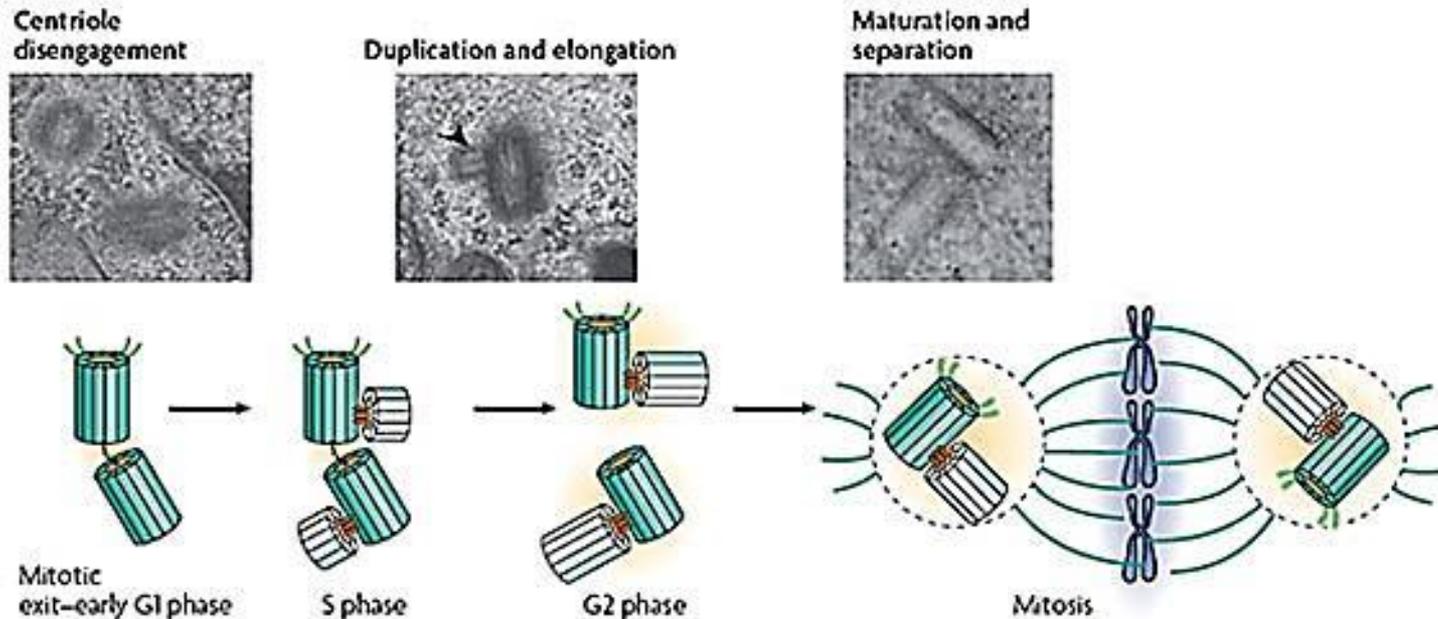
➤ Phase G1 = croissance

Il existe un **point de non-retour appelé point de restriction (point R) ou point S (start)**, au-delà duquel les cellules entrent obligatoirement dans cette succession de phases, quelles que soient les conditions du milieu.

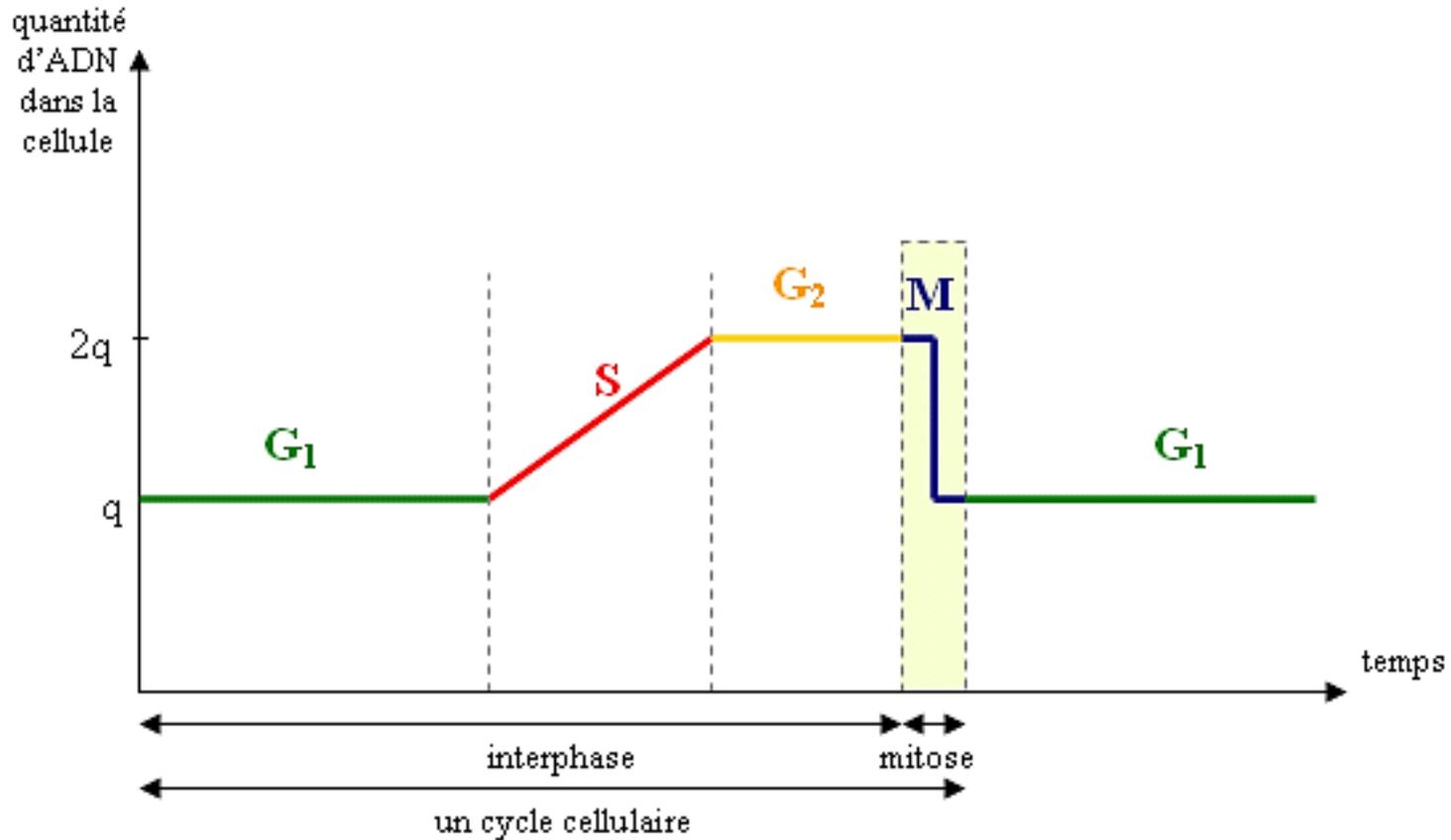


➤ Phase S

- la cellule dédouble le centrosome (constitué de 2 centrioles), nécessaire à la migration des chromosomes. Les deux centrosomes migrent autour du noyau et se positionnent de façon diamétralement opposée



- la quantité d'ADN cellulaire double. C'est la réplication de l'ADN.



➤ La phase G2

Sa durée est 4 à 5 heures.

C'est **une phase de contrôle** de la bonne réplication du matériel génétique.

C'est **une phase de synthèse** qui prépare la mitose. Les synthèses d'ARN, et de protéines continuent. Un certain nombre de facteurs sont synthétisés, en particulier les facteurs de condensation des chromosomes (facteurs qui interviennent dans la condensation de la chromatine en chromosomes).

2.2. Phase M ou Mitose

C'est la période de division cellulaire : les chromosomes, le matériel nucléaire et cytoplasmique (organites inclus) sont divisés équitablement entre les deux cellules filles.

La phase M est en général très courte, inférieure à une heure.

Elle est caractérisée par :

- **La condensation des chromosomes** qui se regroupent puis se séparent pour se répartir entre les deux cellules filles,
- L'apparition, dans le cytoplasme, d'un fuseau de microtubules, le **fuseau mitotique** (ou achromatique ou de division) qui guidera les chromosomes dans leurs mouvements. Il est composé de microtubules :
- La disparition de l'enveloppe nucléaire
- La reconstitution du noyau de chacune des cellules filles à la fin de la mitose.

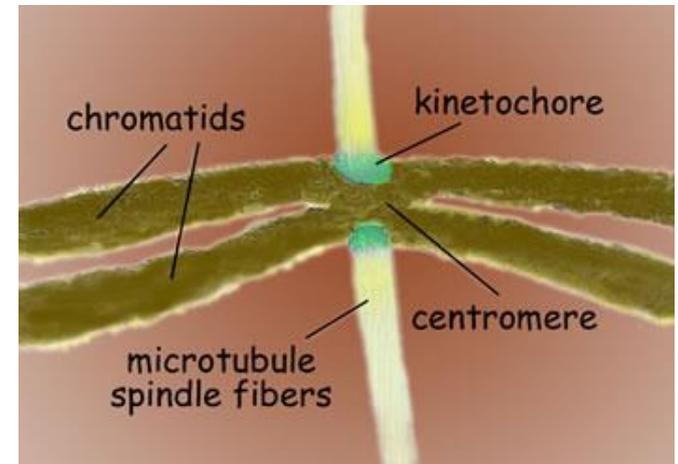
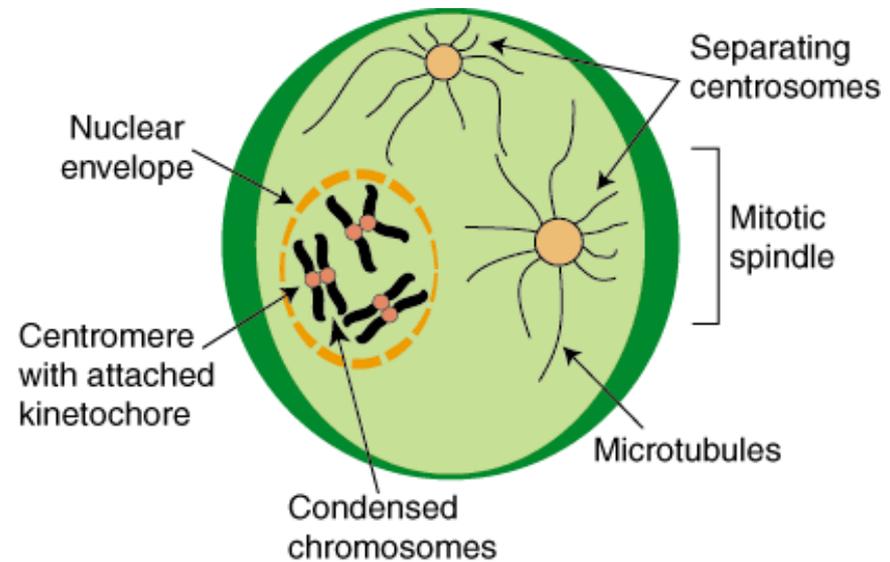
Le comportement des chromosomes au cours de la mitose permet de définir **4 étapes** :
prophase, métaphase, anaphase, télophase

➤ Prophase :

- **Condensation** importante de la chromatine des chromosomes qui deviennent visibles en microscopie optique.
- **L'enveloppe nucléaire se fragmente.**
- **Le fuseau mitotique s'assemble**

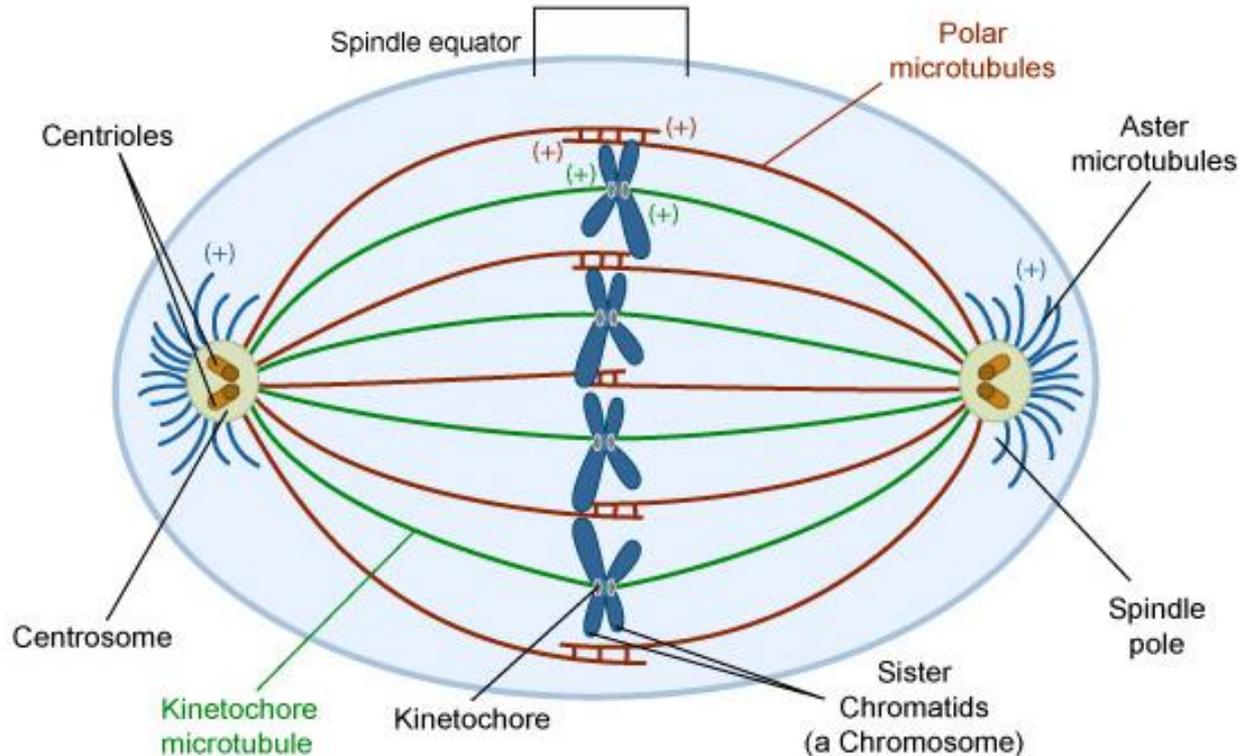
Remarque :

- ✓ microtubules polaires : partent des centrosomes, *ils se rejoignent et se chevauchent au niveau du plan équatorial.*
- ✓ microtubules kinétochoriens : *ils relient les centrosomes aux kinétochores situés au niveau du centromère des chromosomes.*



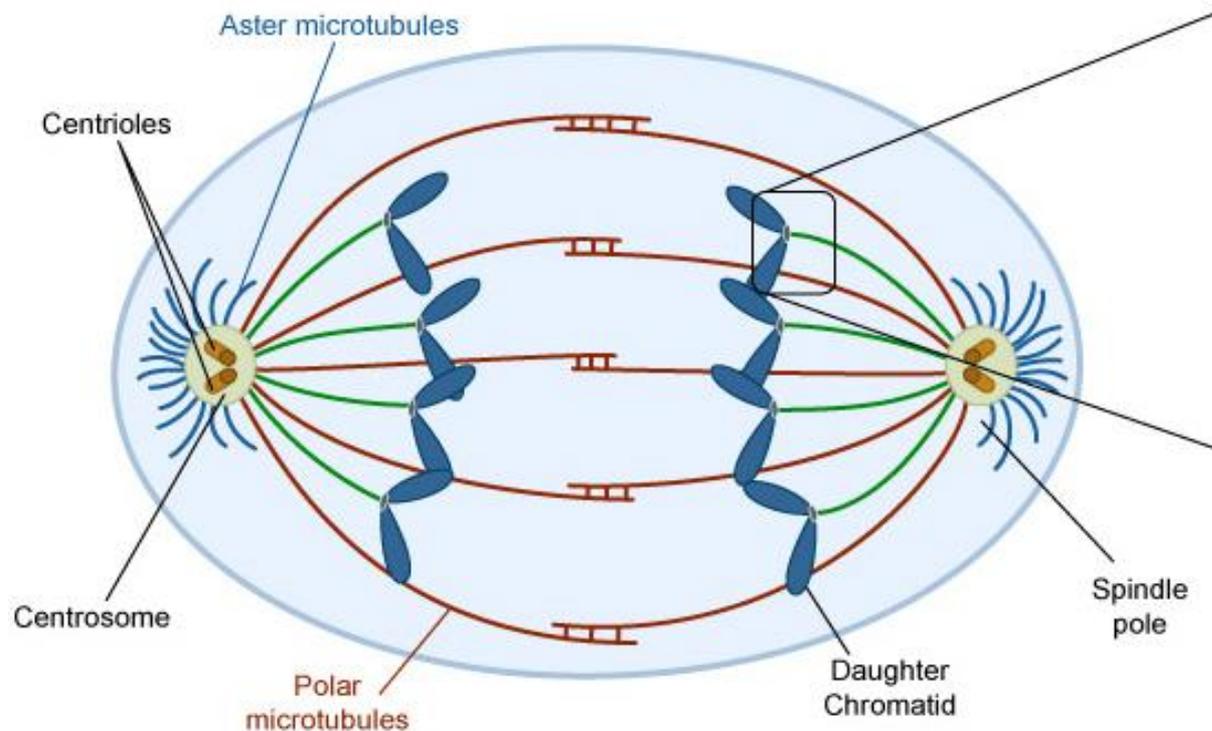
➤ Métaphase

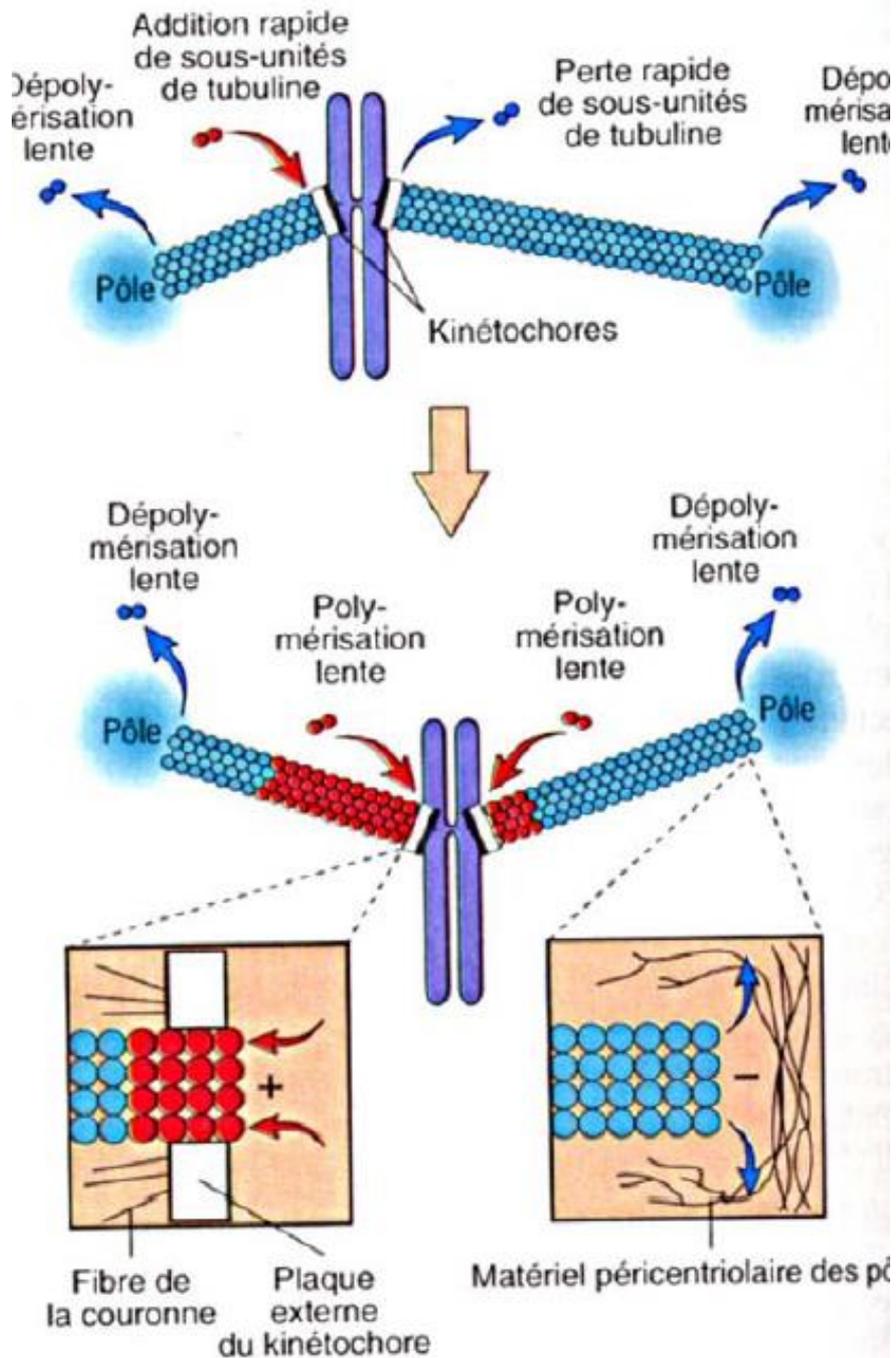
- rupture complète de l'enveloppe nucléaire
- Les chromosomes se disposent perpendiculairement aux microtubules du fuseau mitotique, chaque kinétochore faisant face à l'un des centrosomes.
- Les chromosomes sont au maximum de leur condensation. **Ils s'alignent dans le plan équatorial.**



➤ Anaphase

- Le partage des chromosomes en deux lots identiques caractérise cette phase.
- Chaque chromatide devient autonome après division des centromères et se transforme en un chromosome indépendant. Chaque brin migre vers un des deux pôles de la cellule, entraîné par les microtubules kinétochoriens qui se raccourcissent,

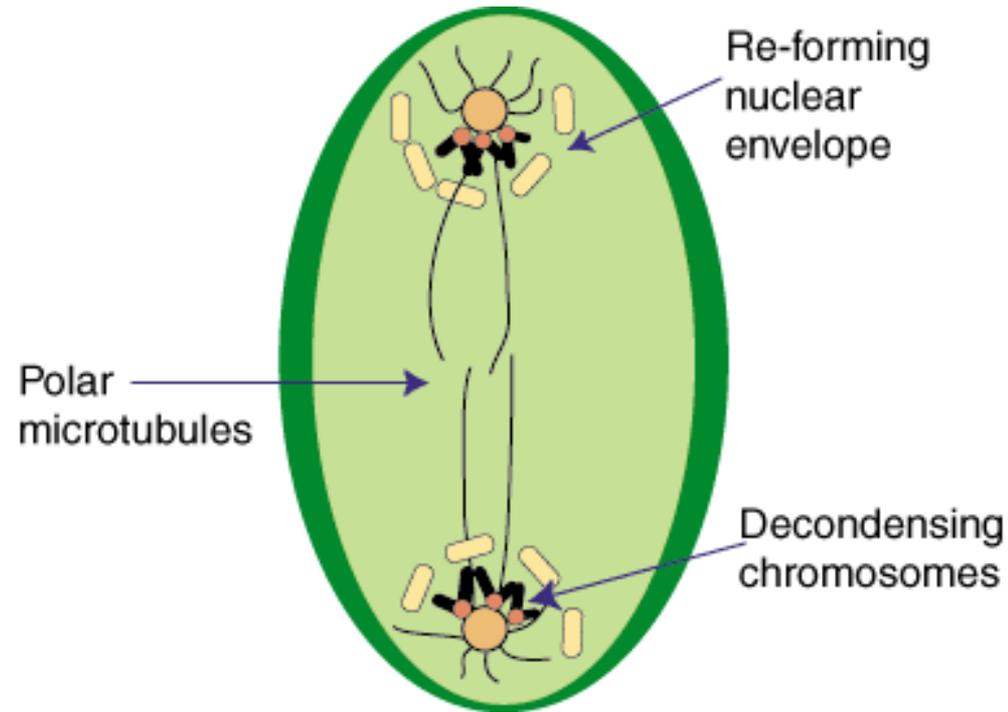




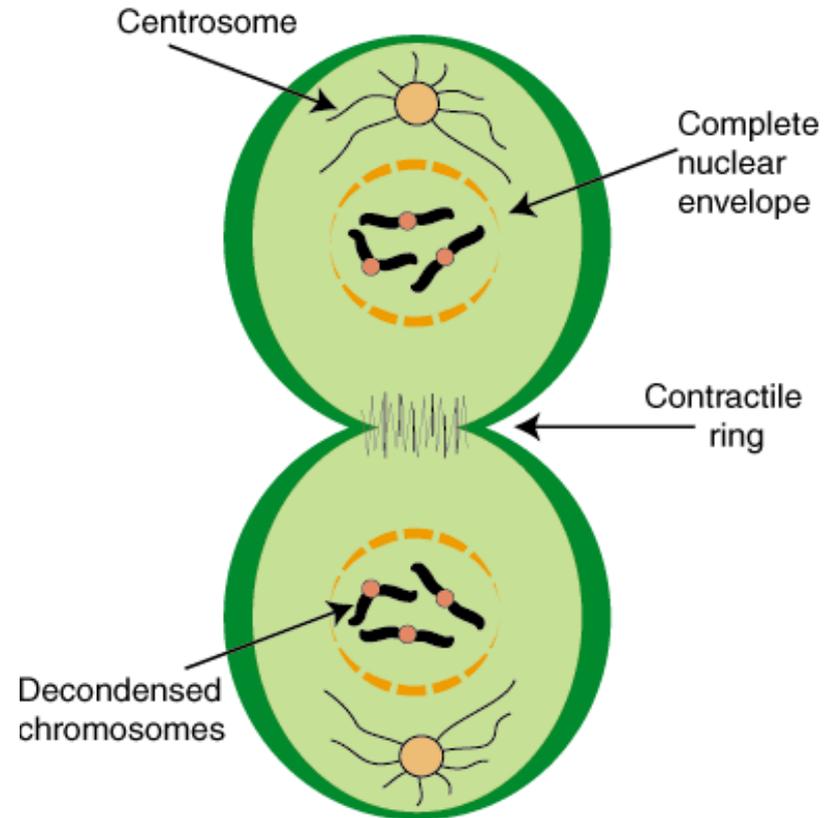
Certains médicaments anticancéreux agissent sélectivement au niveau de la tubuline (perte de l'instabilité dynamique) et du fuseau.

➤ Téloméphase et cytotéièrèse

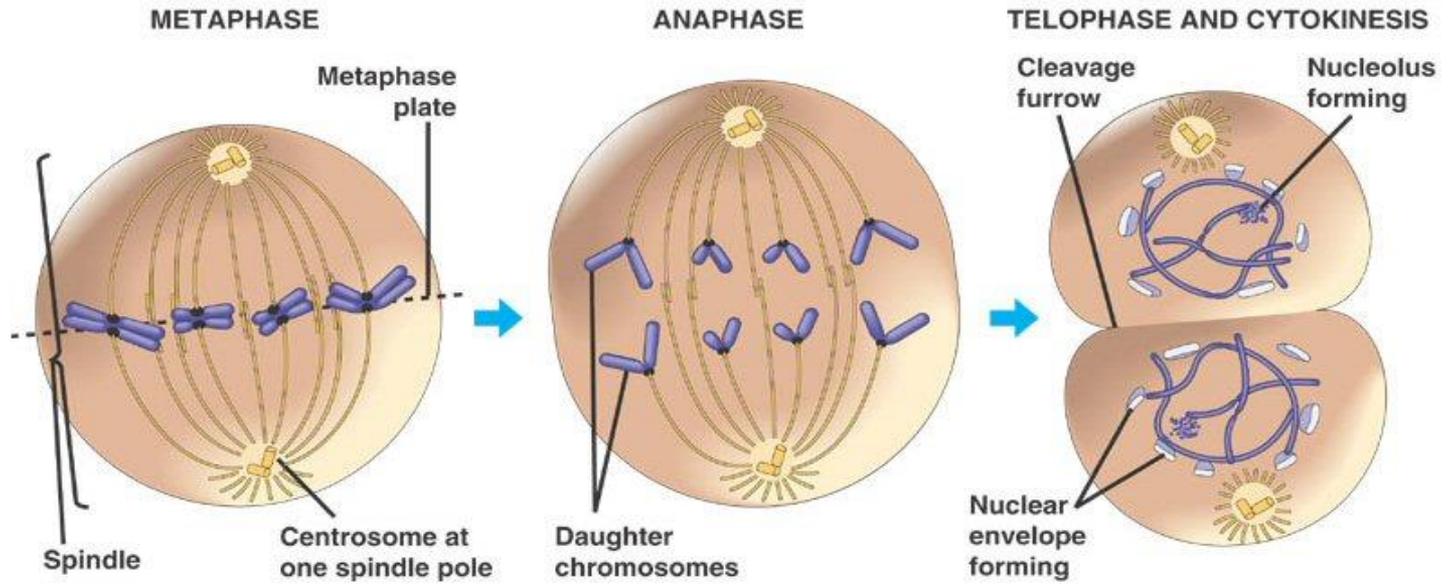
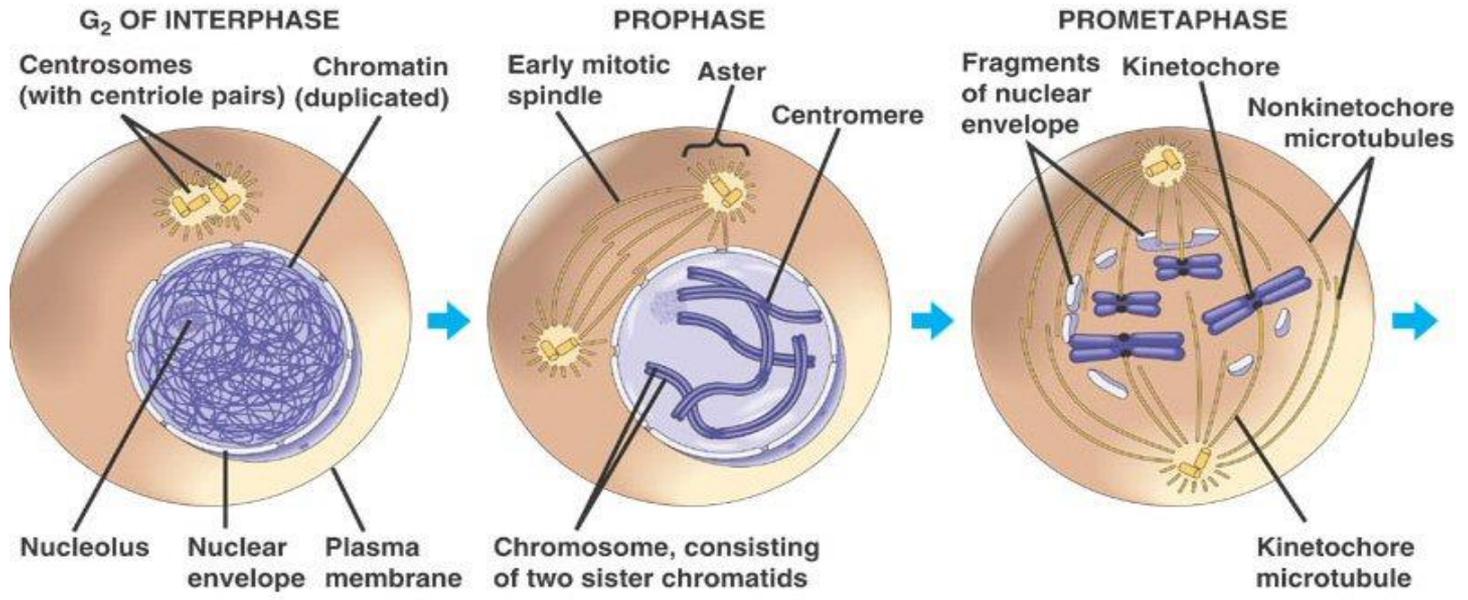
- Elle débute par l'arrêt de la migration des chromosomes qui se regroupent en éventail aux pôles cellulaires.
- Reconstruction du noyau. Les chromosomes deviennent moins compacts, ils se désérialisent.



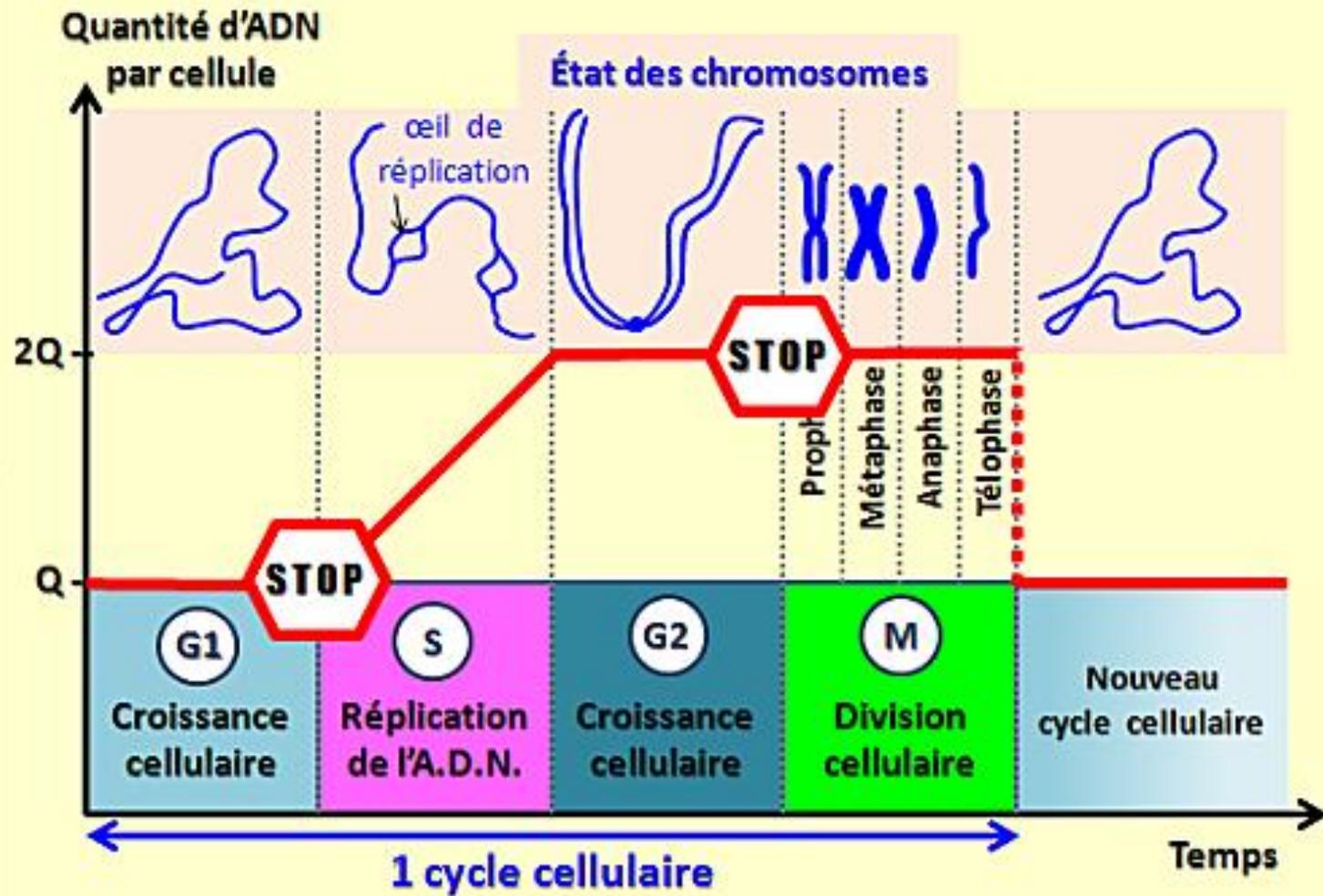
- L'enveloppe nucléaire se reconstitue.
- Formation d'un anneau contractile (actine et myosine) pour séparer les deux futures cellules filles: c'est la cytotdiérèse ou cytokinèse = division du cytoplasme).



Bilan : on obtient 2 cellules filles identiques entre elles et identiques à la cellule mère = reproduction conforme



Le cycle cellulaire ~ schéma bilan



3) Le contrôle du cycle cellulaire

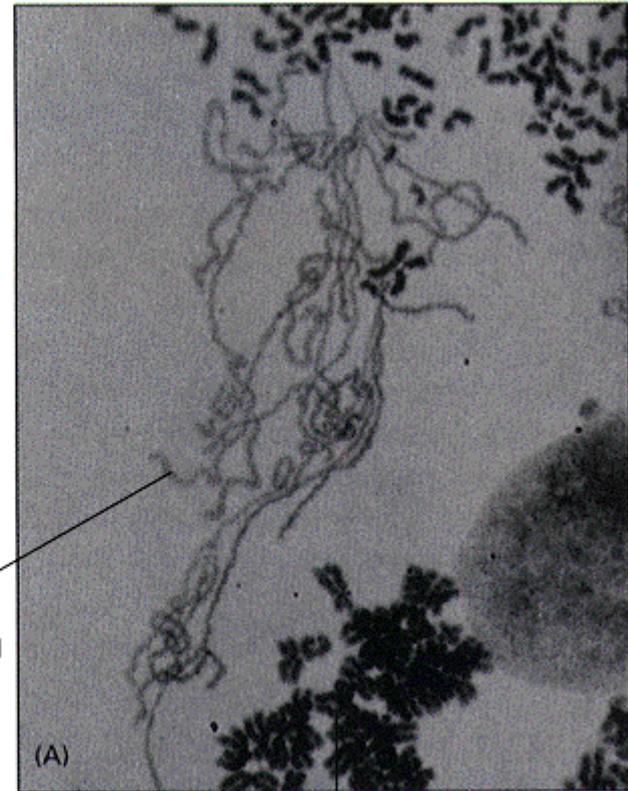
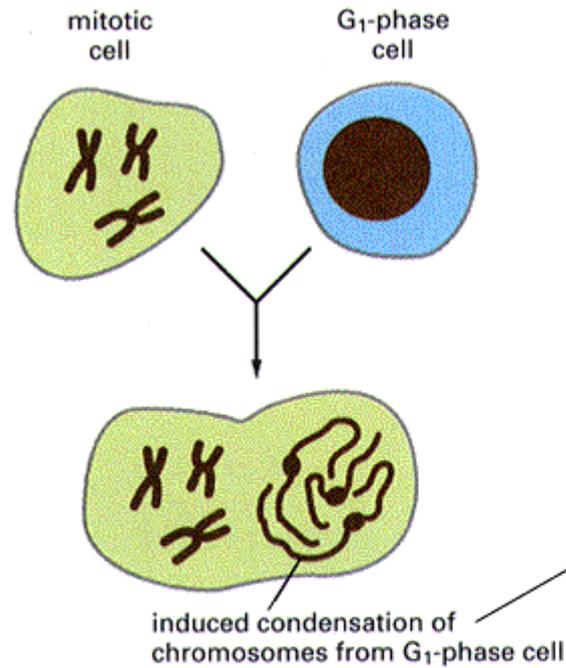
Pour assurer,

- **l'ordre immuable de la succession des quatre phases** du cycle (régulation du cycle),
- **l'obtention de deux cellules filles rigoureusement identiques** (surveillance de l'ADN),

la cellule dispose de systèmes de **régulation** et **mécanismes de surveillance**, dont les **kinases cycline-dépendantes =Cdk**

3.1. Mise en évidence

➤ Facteur MPF



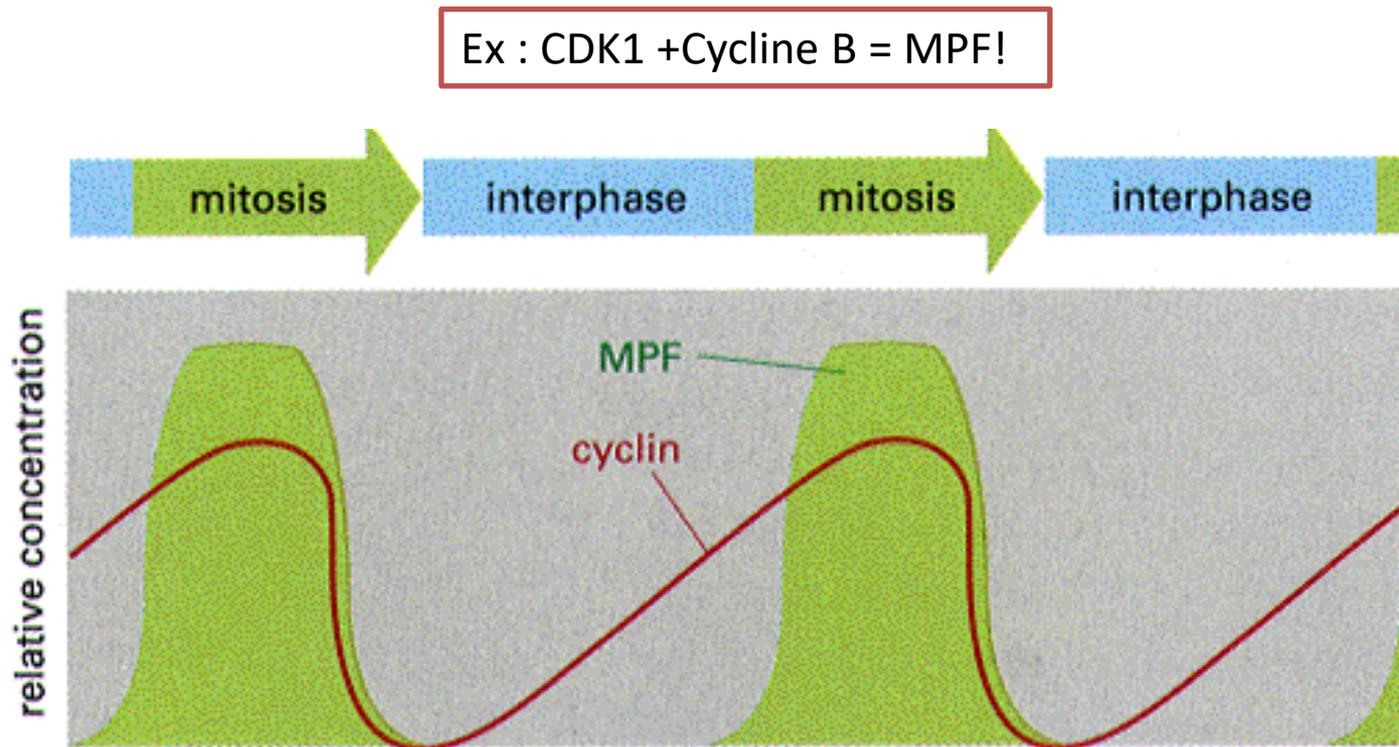
metaphase human chromosomes

Il existe un facteur dans le cytoplasme qui est capable de déclencher la mitose. On l'a appelé MPF.

3.2. Les CDK et la régulation de la succession des 4 phases

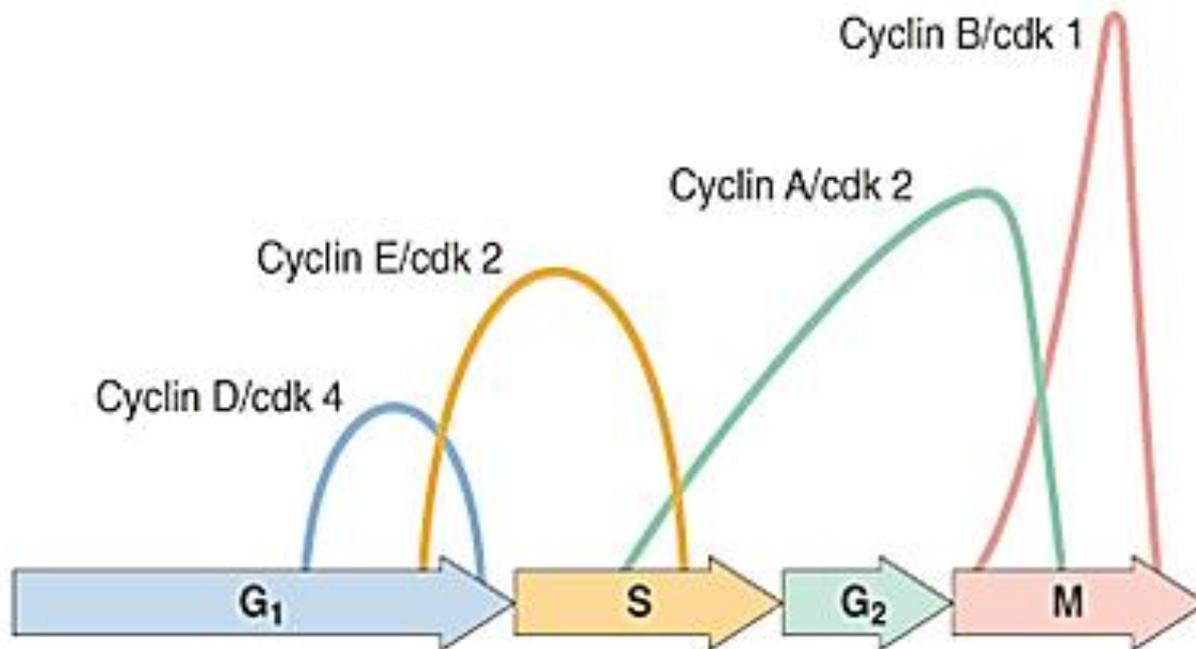
rôle essentiel dans le déclenchement, le contrôle et la succession harmonieuse des différentes phases du cycle.

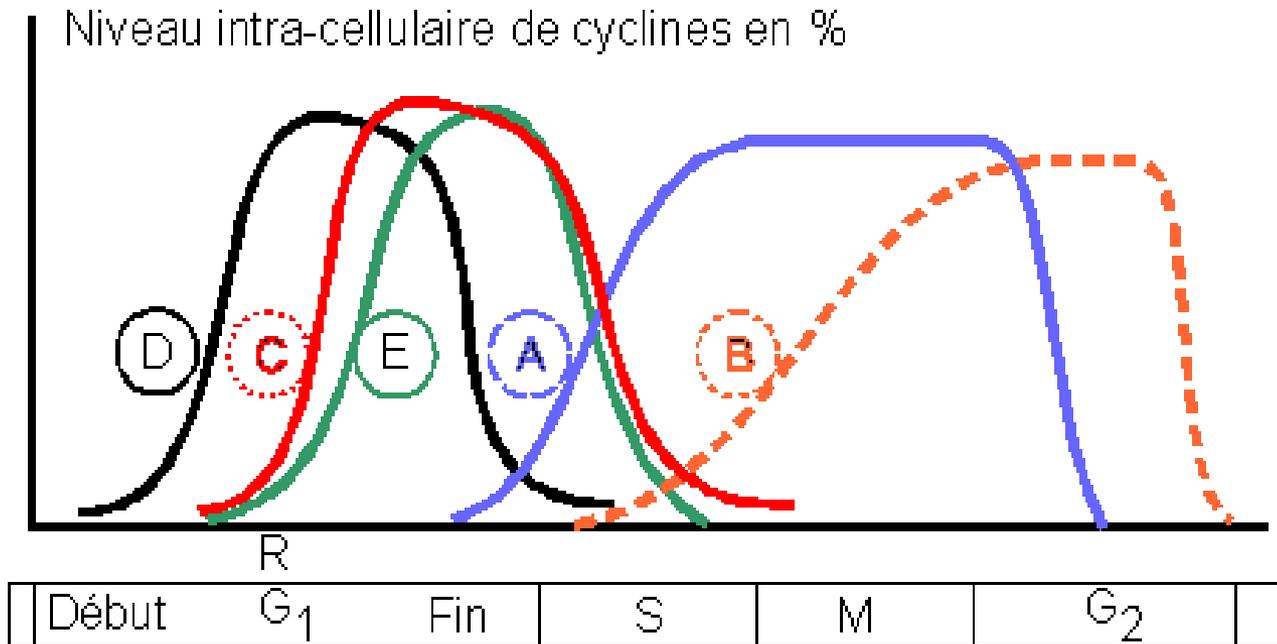
Les CDKs sont actives uniquement sous forme d'un complexe entre une sous-unité catalytique (CDK) et une sous-unité régulatrice (cycline)



LES CYCLINES

- Les cyclines n'ont pas d'activité enzymatique, ce sont des **protéines régulatrices** nécessaires aux Cdk pour qu'elles soient enzymatiquement actives,
- Les cyclines sont des protéines formées et dégradées au cours du cycle cellulaire. Elles ont été appelées « cyclines » car leur concentration varie périodiquement au cours du cycle cellulaire.
- La dégradation périodique des cyclines est un mécanisme important du contrôle du cycle cellulaire.

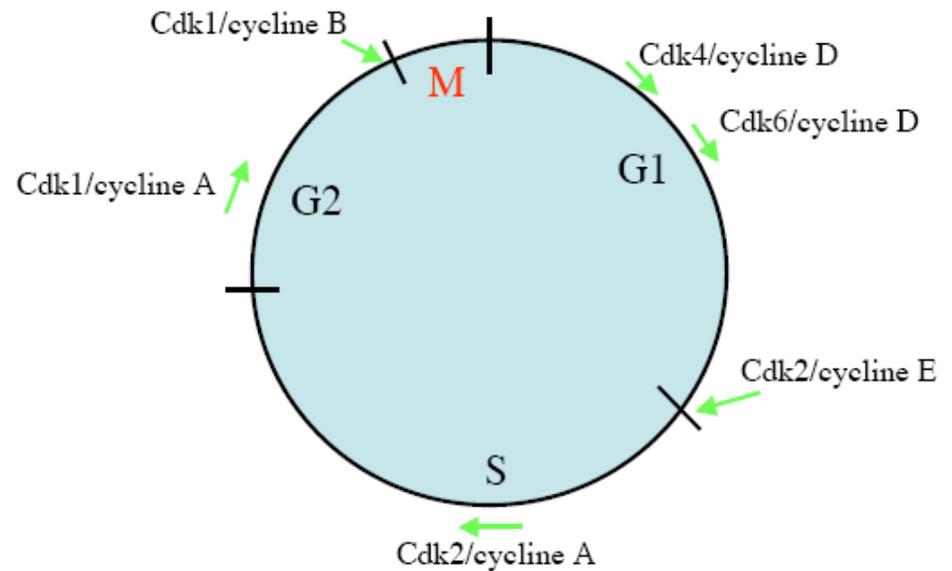
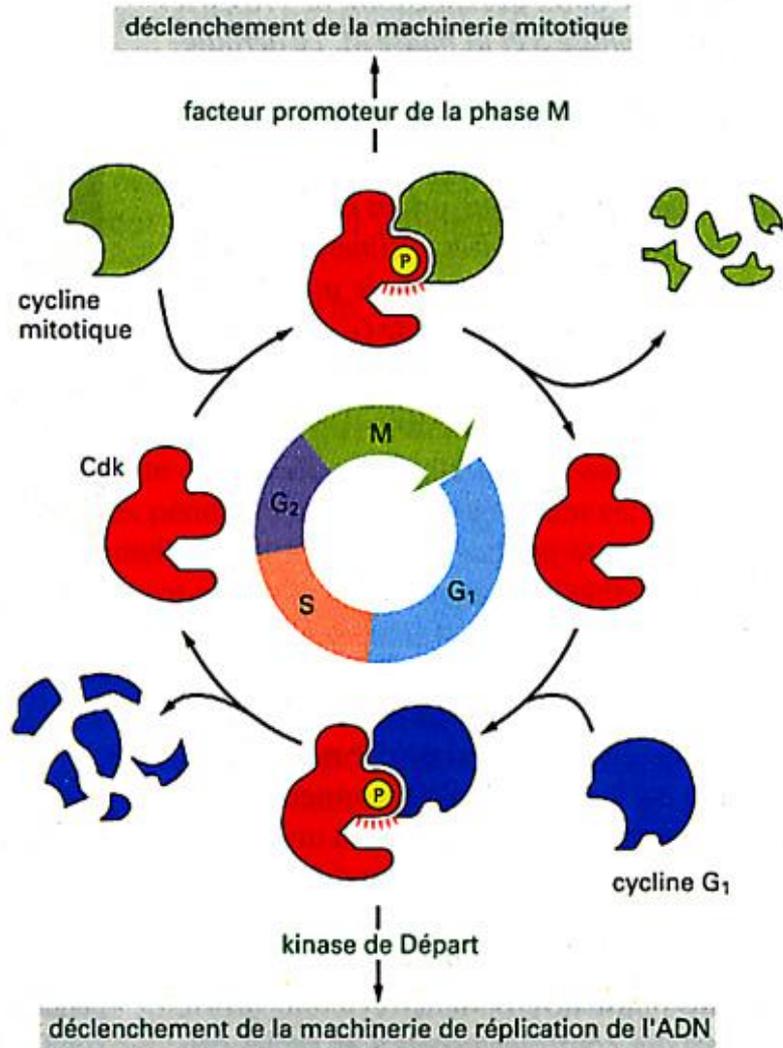




Variation du taux des différentes cyclines (exprimé en pourcentage) au cours du cycle cellulaire. On voit le caractère abrupt de la disparition des cyclines, une fois leur fonction effectuée.

- **Les cyclines favorisent l'expression des cyclines de la phase suivante et répriment l'expression ou favorisent la dégradation des cyclines de la phase précédente.**

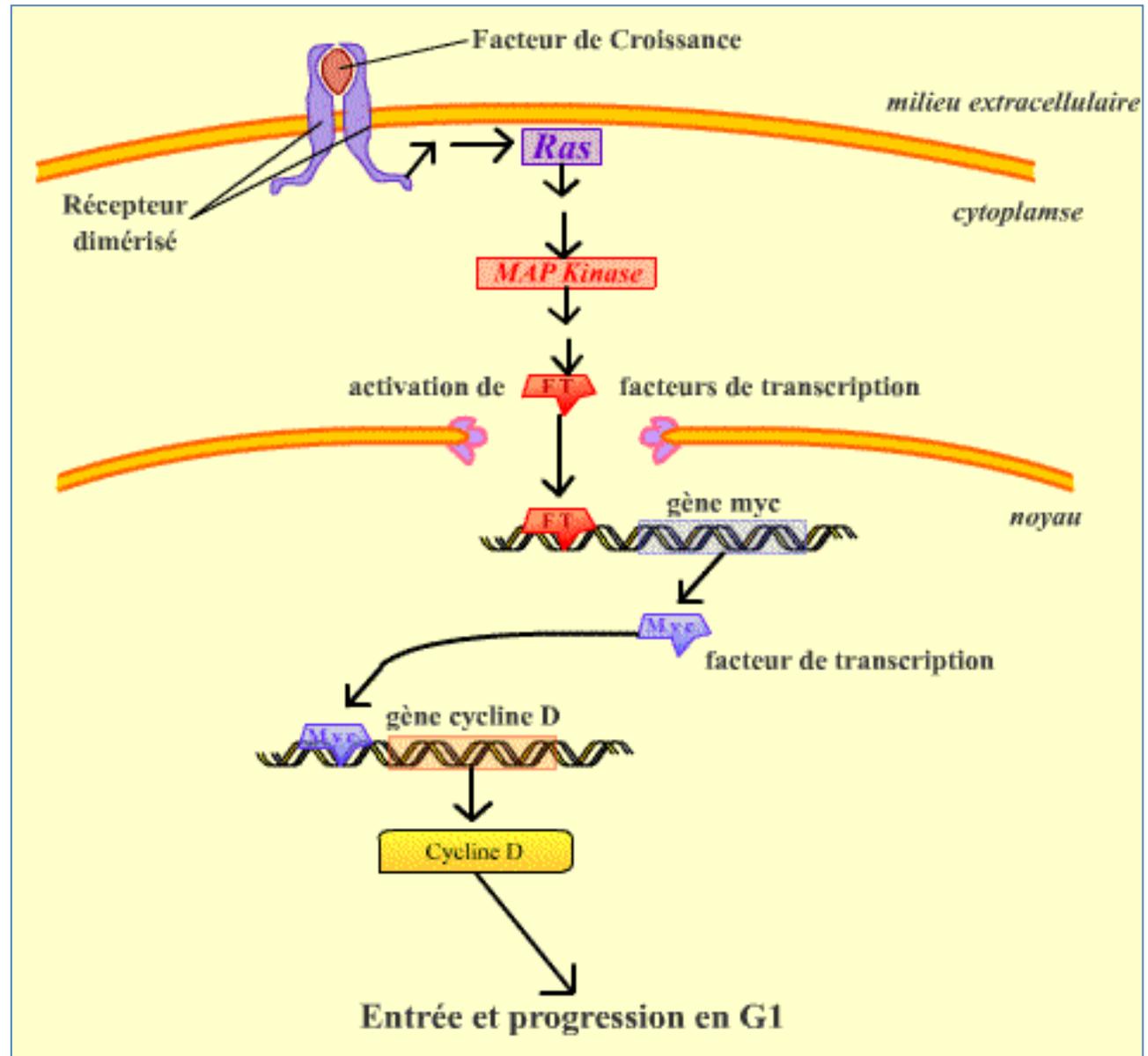
Vue générale de la régulation du cycle cellulaire par les complexes cyclines/cdk



3.3. La transition G0/G1 = entrée dans le cycle = cellule qui passe de repos à division

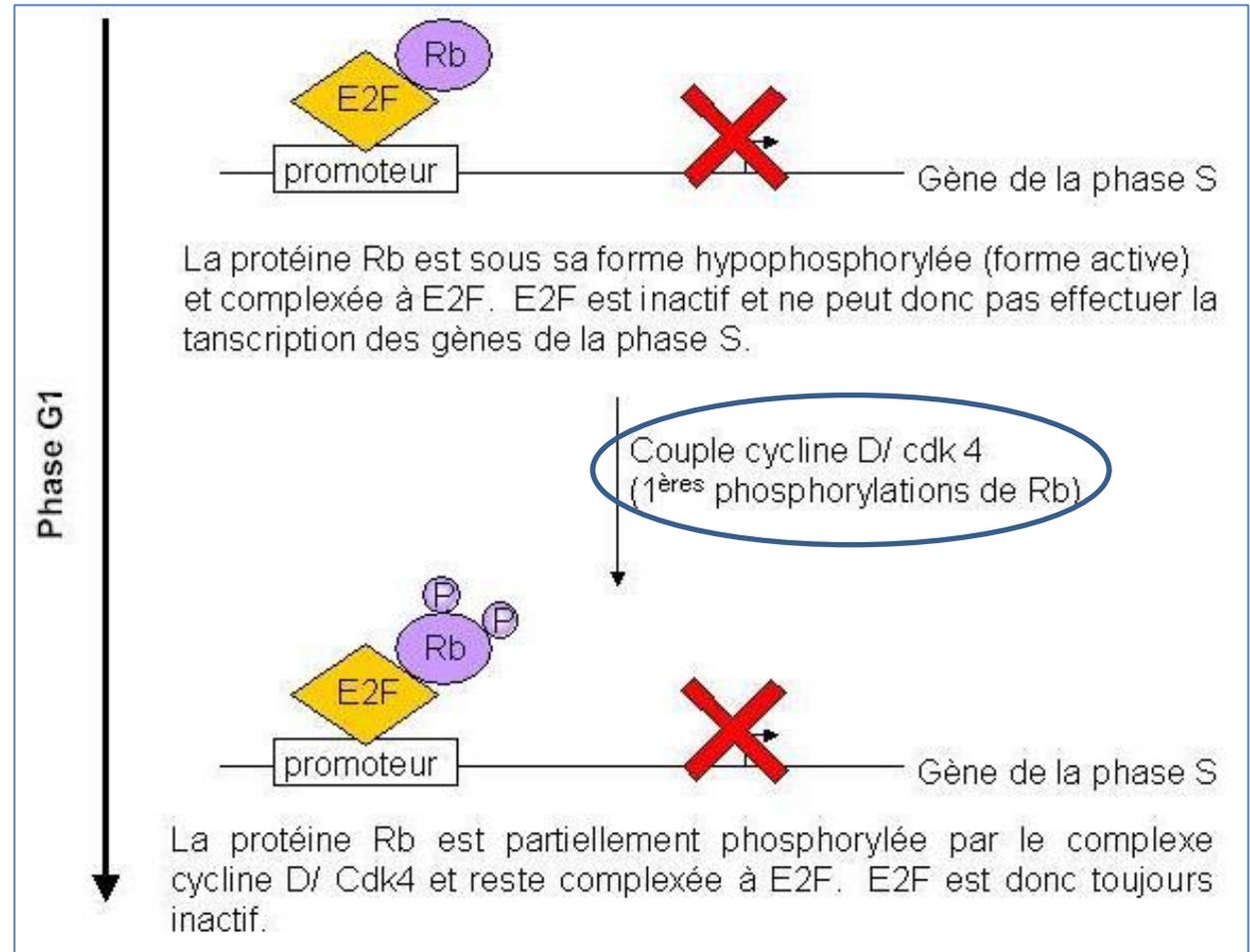
Il existe une grande variété de **facteurs mitogènes**

Ex: facteurs de croissance, cytokines

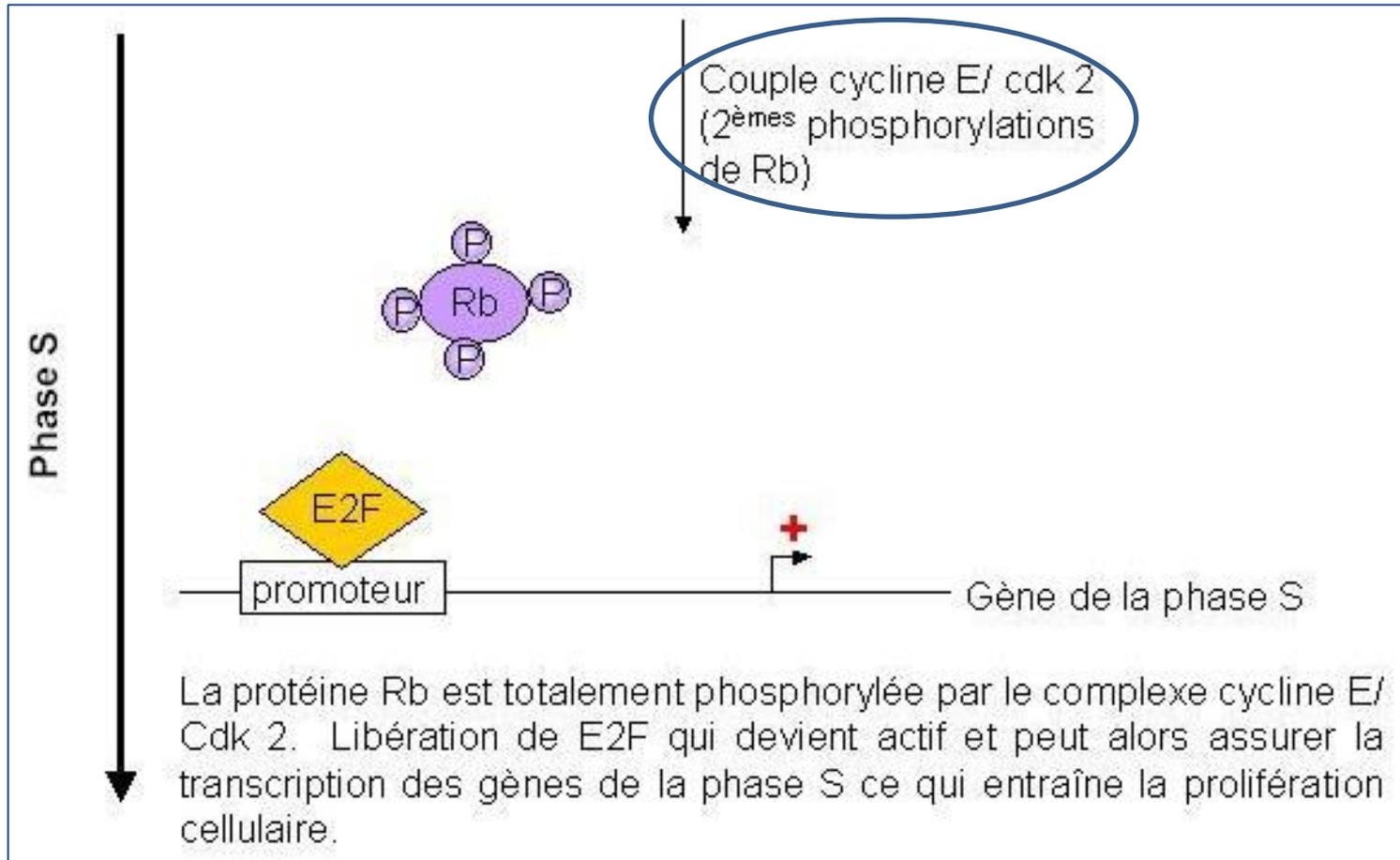


3.4. passage du point de restriction de la phase G1

Avant le Point de restriction, **E2F**, qui permet de rentrer en phase S, est bloqué par Rb, (*Rétinoblastome =suppresseur de tumeur*)



➤ **PASSAGE DU POINT DE RESTRICTION** : Rb inactivée



3.5. Les mécanismes de surveillance du cycle

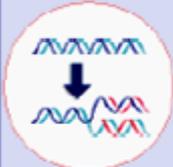
Ils s'ajoutent à la régulation de la succession des quatre phases du cycle par les Cdk.

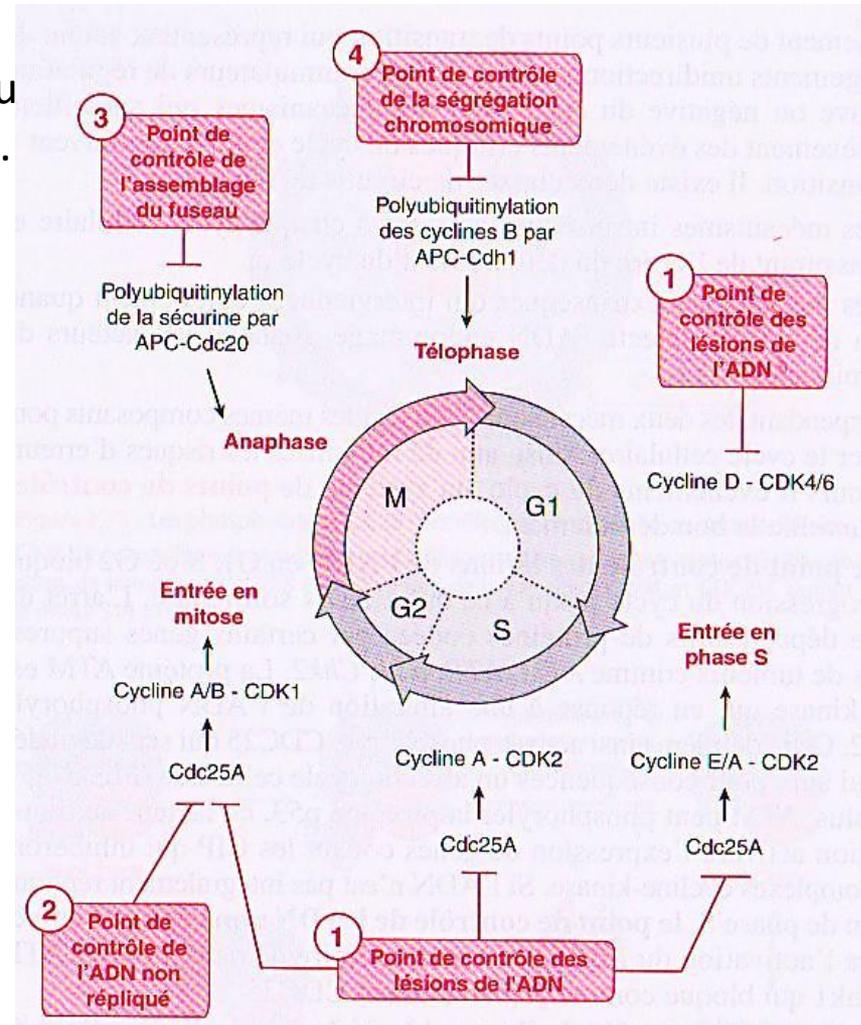
Ils permettent la surveillance d'aspects fondamentaux comme par exemple :

- l'état des molécules d'ADN avant, pendant et après leur réplication (**DDCP = DNA Damage Checkpoint**),
- l'achèvement total de la réplication avant l'entrée en mitose (**RCP = Replication Checkpoint**)
- le bon positionnement de tous les chromosomes sur la plaque métaphasique avant la séparation des chromatides-soeurs (**MPC = mitotic Checkpoint**).

➤ Les points de contrôle ou « check-point »,

but = vérifier l'intégrité de la transmission du DNA de la cellule mère vers les cellules filles.

	Arrêt en	Si (en réponse à)
	G1	Dommages au niveau de l'ADN
	Phase S	Réplication incomplète
	G2	Dommages au niveau de l'ADN
	Mitose	Kinétochores non attachés



Point de contrôle des lésions de l'ADN

- En G1 ou G2
- Bloque la progression du cycle jusqu'à ce que la réparation soit faite
- L'arrêt du cycle dépend de protéines codées par des gènes suppresseurs de tumeurs comme **p53**...

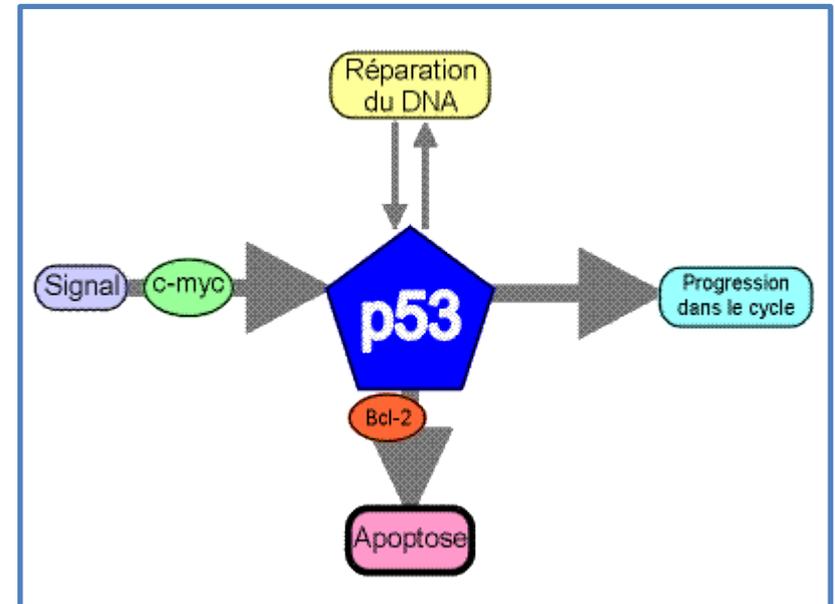
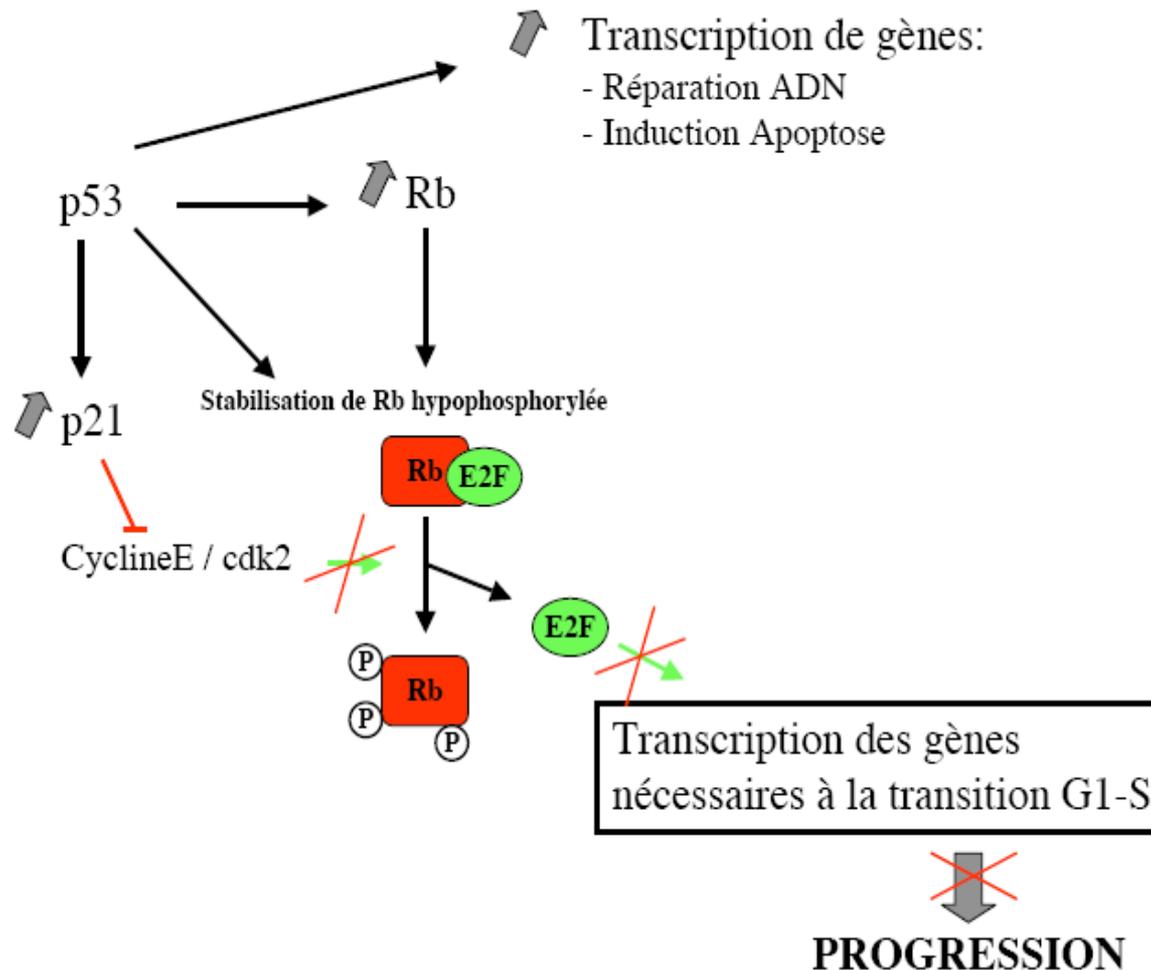


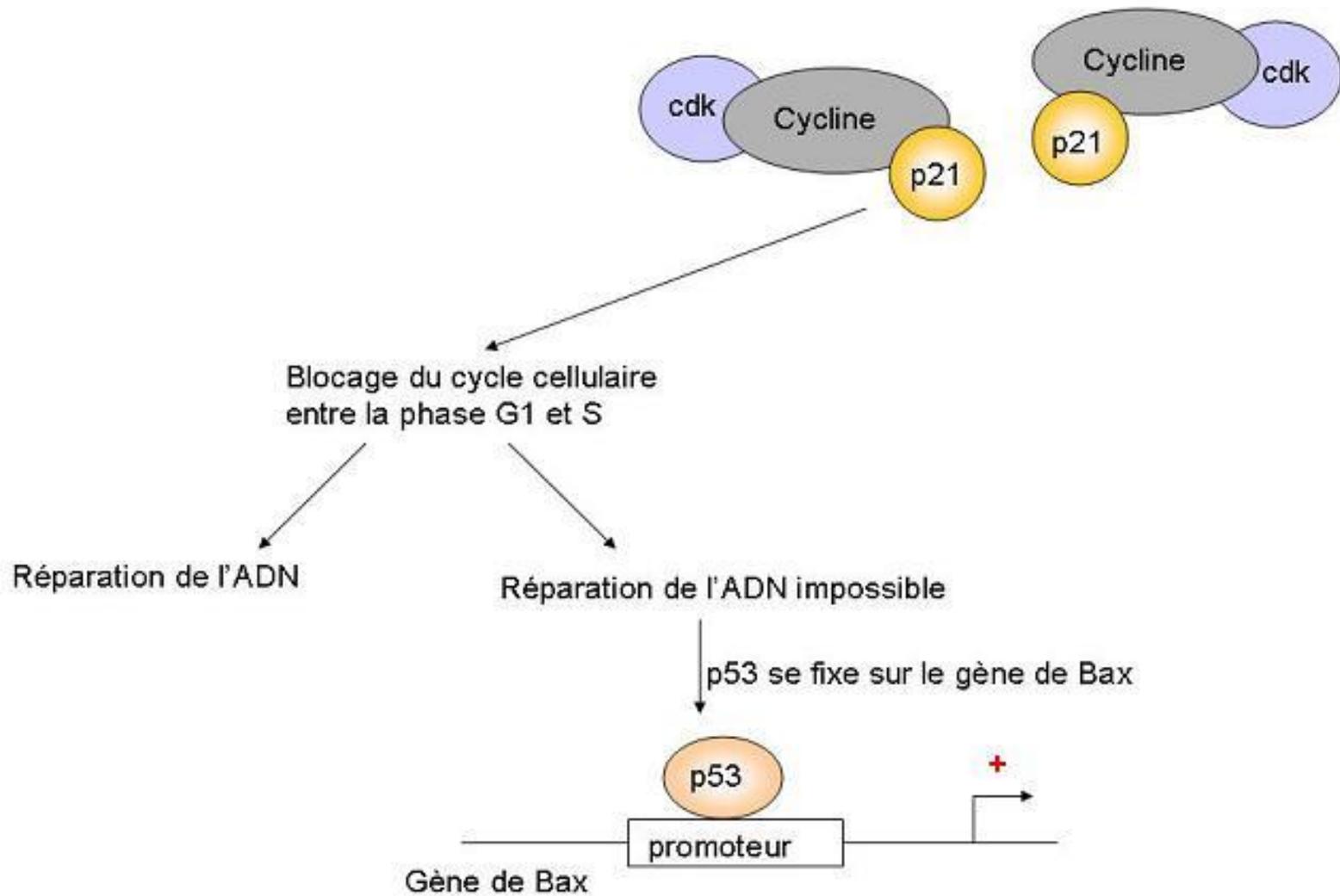
Figure 11 : Régulateur majeur du point 1, la p53

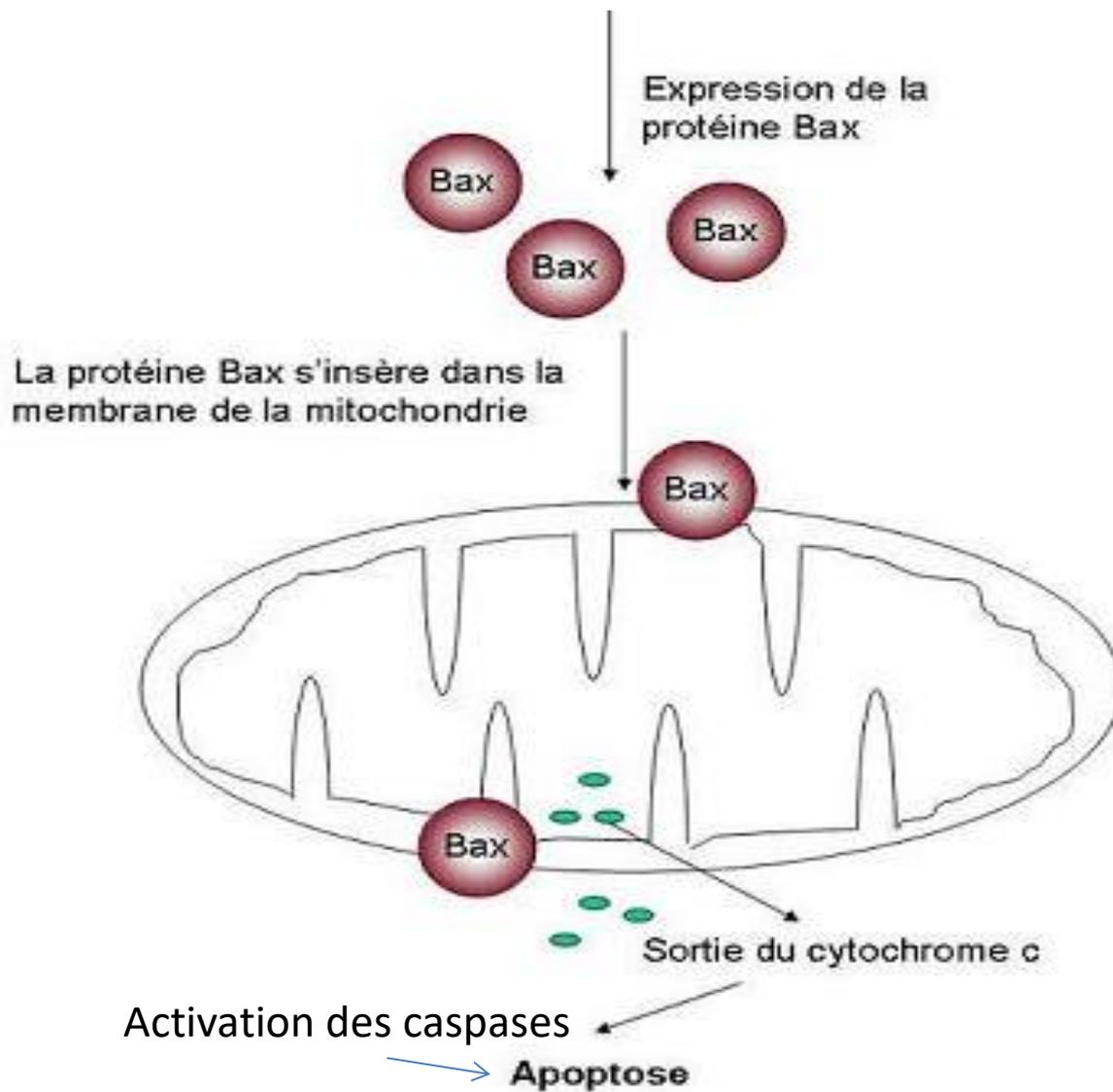
La protéine p53, anti-oncogène

La protéine p53 est un facteur de transcription. Le taux de p53 augmente lorsque l'ADN est endommagé.

p53 peut alors conduire la cellule vers l'apoptose ou stimuler la réparation de l'ADN ou provoquer l'arrêt du cycle.

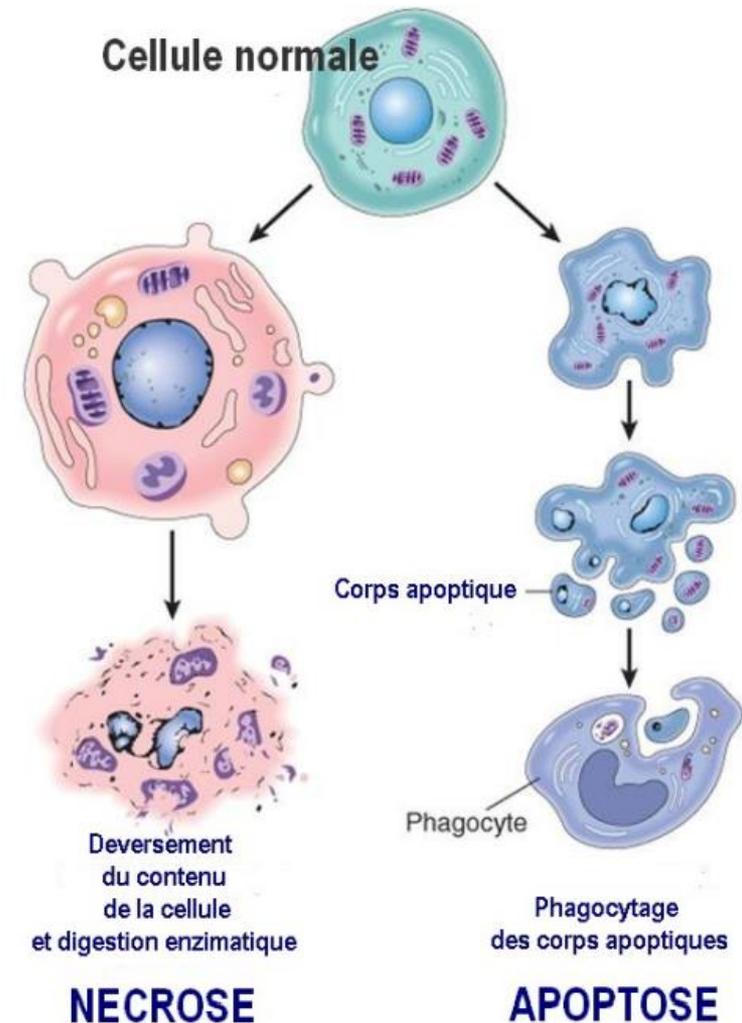






4. LA MORT CELLULAIRE ou APOPTOSE

- C'est une **mort cellulaire physiologique** impliquant un processus actif
- Elle s'oppose à la **nécrose** (mort subie en raison d'agression).
- Elle permet d'éliminer les cellules surnuméraires, dysfonctionnelles ou ectopiques, sans provoquer de dommages (ou stress) aux cellules environnantes.

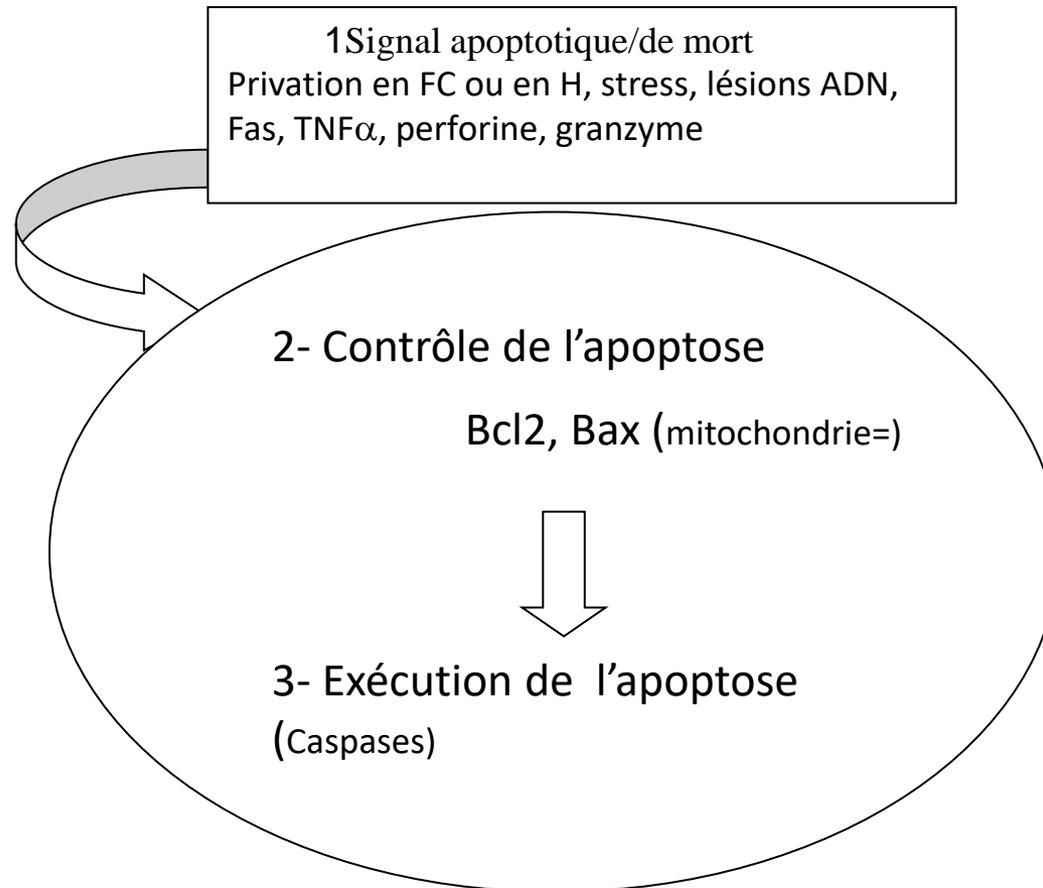


Ainsi l'apoptose est impliquée dans :

- **le développement embryonnaire et post-natal** (ex : cas de la formation des doigts par destruction des tissus interdigitaux, différenciation des organes sexuels chez les mammifères, développement du SN au cours duquel on estime que 50% des neurones meurent par apoptose).
- **le développement du système immunitaire** (ex : constitution du répertoire T par sélection clonale dans le thymus).
- **la réponse immunitaire** (ex : élimination de cellules infectées par un virus, élimination en fin de réponse d'un certain nombre de cellules de l'immunité ayant participé à cette réponse, élimination de cellules malignes).
- **le renouvellement tissulaire** (ex : épithélium intestinal). Chez l'homme des milliers de cellules sont produites par mitose chaque jour pour compenser la mort de milliers d'autres.

L'apoptose est impliquée dans les processus de cancérisation et dans des pathologies (Parkinson...)

Modélisation de l'apoptose



5) Les dérégulations

➤ Oncogénèse

Toute tumeur dérive d'une seule cellule devenue anormale à la suite de mutations survenues dans l'une ou l'autre des catégories de gènes suivants :

- les proto-oncogènes : ils interviennent normalement dans la stimulation de la division cellulaire ;
- les anti-oncogènes : ils sont chargés d'inhiber la division cellulaire.

Les gènes responsables de l'oncogénèse sont des formes mutées de ces deux types de gènes. On parle de :

- **oncogènes** : ce sont des proto-oncogènes activés et responsables d'une production constitutive ou d'une surproduction de protéines stimulant la division cellulaire ;
- **anti-oncogènes inactivés** : ils ne sont plus en mesure de fabriquer les protéines inhibitrices de la prolifération cellulaire.

L'analyse moléculaire des tumeurs humaines montre que les protéines régulatrices du cycle sont fréquemment mutées.

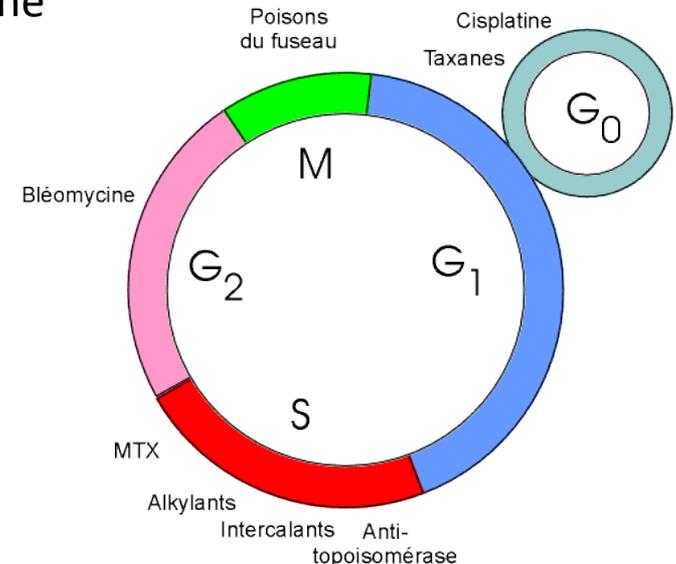
On peut constater :

- des surexpressions de protéines qui normalement sont des stimulatrices de la prolifération : Cyclines (**Cycline D** dans le cancer du sein) ou Cdk (**Cdk4** par exemple)
- des pertes d'expression ou des inactivations de protéines qui normalement sont des freins du cycle (**CKI, Rb**).
- Les molécules intervenant aux points de surveillance du cycle sont aussi souvent mutées : l'inactivation par délétion ou mutation du gène de la **p 53** est fréquente dans de très nombreux cancers humains (côlon, poumons, sein, cerveau, os...)

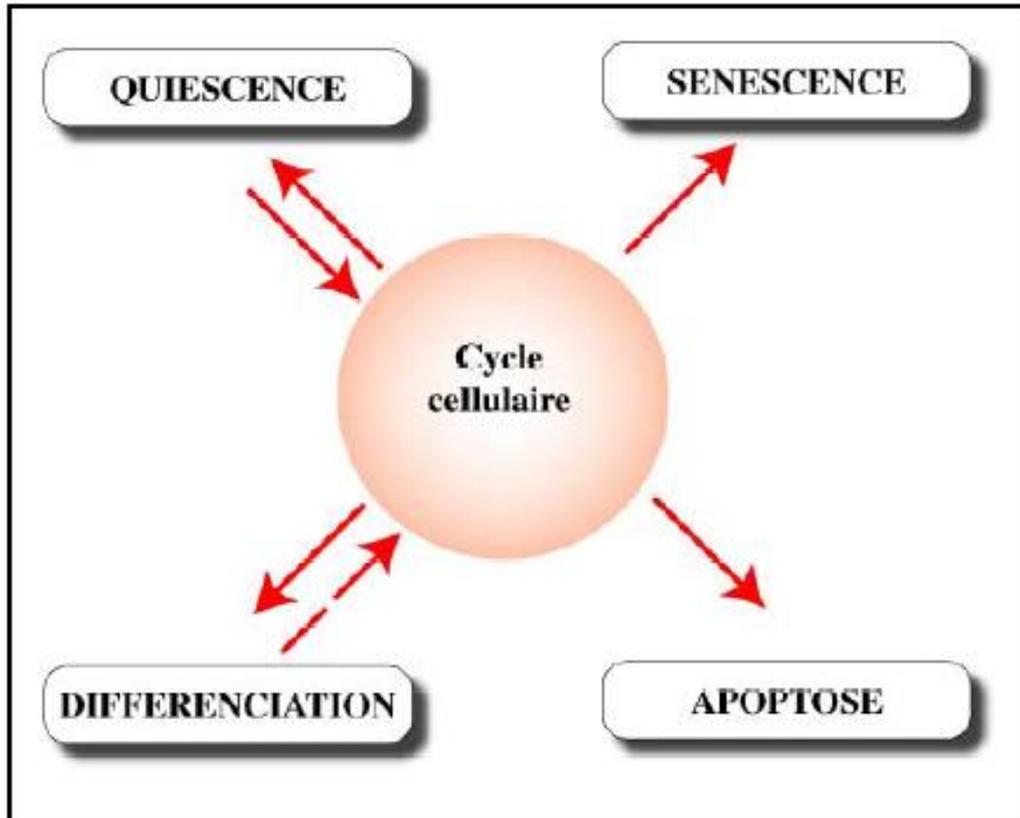
➤ Les inhibiteurs pharmacologiques du cycle cellulaire

La découverte des mécanismes régulant la division cellulaire a été suivie par la recherche de molécules aux propriétés anti-prolifératives. De nombreux composés anti-mitotiques se sont révélés utiles en chimiothérapie du cancer. Ainsi, on peut classer les produits anti-cancéreux classiques en quatre grandes catégories :

- les agents alkylants, qui altèrent l'ADN et bloquent ainsi la réplication
- les anti-métabolites, qui se substituent aux précurseurs de la synthèse d'acides nucléiques et bloquent la réplication de l'ADN (5-fluoro-uracile) ;
- les agents qui bloquent les topoisomérases I et II
- les « poisons » du fuseau mitotique, qui agissent en inhibant la dépolymérisation ou la polymérisation de la tubuline



Cycle cellulaire et transitions vers d'autres états de la vie cellulaire



La sénescence correspond à un arrêt irréversible de la prolifération. Des cellules normales en culture ne peuvent se multiplier qu'un nombre limité de fois puis entrent en sénescence.