

## Chapitre 9

### LE CYCLE CELLULAIRE

#### Objectifs principaux

1. Définir la notion de cycle cellulaire
2. Citer les phases du cycle cellulaire et indiquer leurs caractéristiques
3. Indiquer les trois points de contrôle du cycle cellulaire.
4. Nommer les familles de protéines impliquées dans ce contrôle

#### Définition

Il correspond à l'ensemble des **événements** cellulaires se déroulant depuis l'**apparition d'**une cellule jusqu'à sa propre **division** en 2 cellules filles. La réalisation d'un cycle nécessite l'expression des **cyclines** qui sont des protéines de **régulation**. L'entrée en cycle cellulaire dépend de la **réception de signaux** véhiculés par les **facteurs de croissance** et les **intégrines** de la matrice extracellulaire.

Hormis les cellules souches, les cellules normales ne dépassent pas une **centaine** de divisions en moyenne. Elles entrent ensuite en **apoptose** (Figure 1).

**Remarque :** les cellules tumorales ont des capacités de divisions illimitées. Les facteurs de régulation du cycle sont défectueux et l'apoptose diminue.

Un cycle comporte une **interphase** et une phase de division appelée **mitose**.

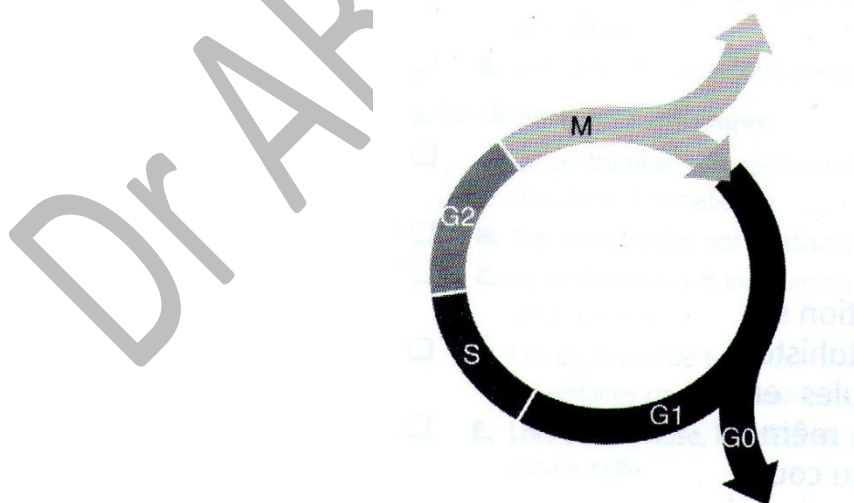


Figure 1. Cycle cellulaire

## 1. L'interphase

C'est la période comprise entre la fin d'une division et le début de la division suivante : elle correspond, en général, à la plus grande partie du cycle. L'interphase se décompose en 3 phases :

- Une phase G1 (G : gap ou intervalle) ;
- Une phase S (S : synthèse) ;
- Une phase G2.

La durée de cette phase varie en fonction de la nature et des conditions physiologiques de la cellule : les cellules à croissance rapide se divisent toutes les 12 ou 36 heures, les cellules intestinales se divisent 2 fois par an, les cellules hépatiques une à deux fois/an. Ce sont là des cas extrêmes.

### 1.1. Phase G1

C'est l'intervalle qui sépare la fin de la mitose et le début de la phase de réplication de l'ADN (phase S), au cours duquel un ensemble de mécanismes contrôle la cellule et l'oriente soit vers un nouveau cycle soit vers l'arrêt du cycle en entrant en phase G0.

Les fibres nucléosomiques sont dispersées dans le noyau et forment la chromatine. Les synthèses protéiques et lipidiques sont intenses, aussi bien pour assurer le renouvellement moléculaire de la cellule que pour répondre à son activité spécifique. C'est le cas notamment des cellules sécrétrices, chez lesquelles les organites cellulaires responsables de ces synthèses sont en conséquence bien développés, notamment le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.

### 1.2. Phase S

C'est une phase courte, située entre la phase G1 et la phase G2, d'une durée de 8 heures, au cours de laquelle se déroule la réplication de l'ADN. La quantité d'ADN nucléaire double au cours de cette phase : la cellule devient une cellule tétraploïde.

La réplication commence simultanément sur plusieurs filaments de chromatine et se poursuit jusqu'à ce que tout l'ADN ait été recopié c'est-à-dire en 8 heures.

A chaque site où débute la réplication se forme un « œil de réplication », comportant à chaque extrémité une région appelée « fourche de réplication » (figure 2). Elle s'effectue dans le sens 5'→3'. En effet, les corrections des erreurs de réplication par l'ADN polymérase ne peuvent être réalisées que dans ce sens.

**Étapes :**

1. Déroulement des hélices d'ADN à l'aide d'une enzyme, l'**hélicase**, et maintien de la structure déroulée par des **protéines de liaison** aux brins d'ADN. Chaque brin de nucléotides devient une matrice. Les fourches de réplication sont initiées par des protéines se fixant sur des séquences particulières. L'hélicase se lie ensuite aux complexes protonucléiques formés.

2. **Amorce** : fixation d'une petite molécule d'**ARN de 10 nucléotides** sur l'**ADN**, servant de **signal** pour l'**ADN polymérase**.

3. Positionnement par complémentarité des bases des désoxyribonucléotides libres face aux **brins matrice**, et synthèse de **brins néoformés** grâce à l'**ADN polymérase**. Cette enzyme ne peut fonctionner que dans une seule direction, aussi la synthèse de l'un des brins, le **brin avancé**, se poursuit de façon continue à partir de la fourche de réplication, alors que celle du **brin retardé** s'effectue par segments d'une centaine de nucléotides, les **fragments d'Okazaki**, dans la direction opposée. Une amorce d'ARN est nécessaire pour chaque fragment.

4. Ces segments seront liés plus tard par l'**ADN ligase**.

La vitesse d'assemblage des nucléotides à chaque fourche de réplication est de l'ordre de 100 à la seconde.

Chaque nouvelle molécule bicaténaire est constituée d'un brin matrice et d'un brin néoformé, d'où l'appellation de **réplication semi-conservative**. Dès que la réplication est terminée, des histones s'associent à l'ADN, complétant ainsi la formation de chromatides reliés par un centromère.

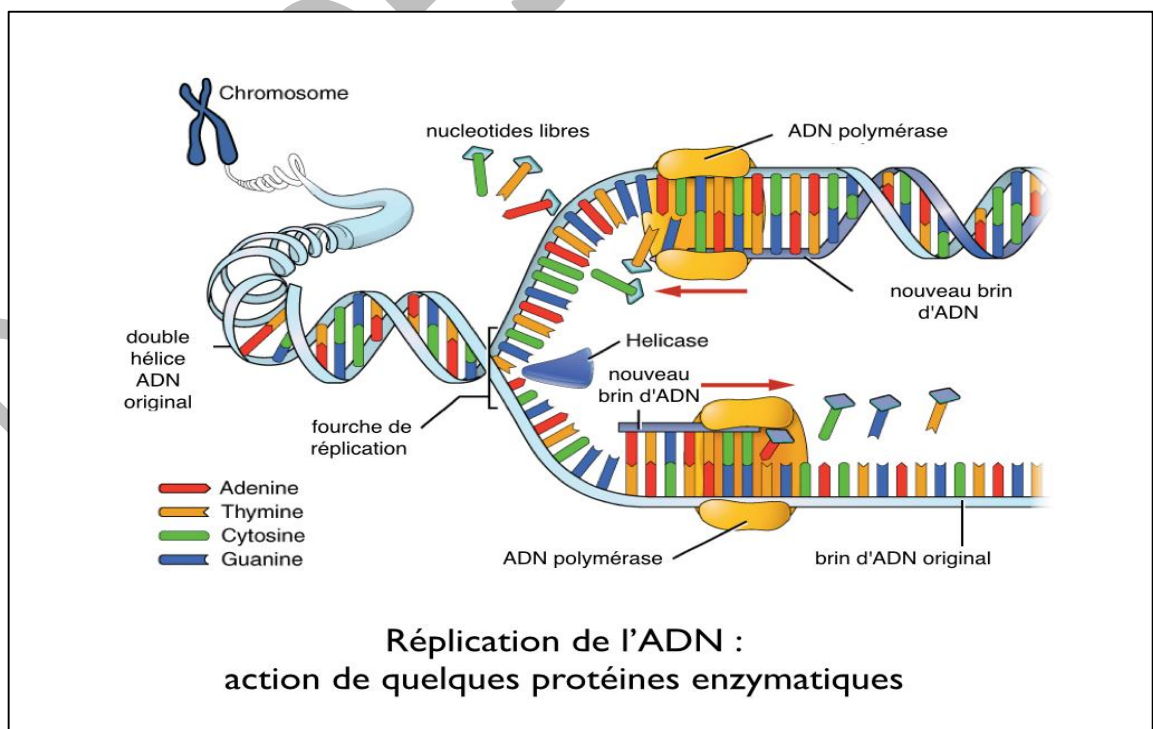


Figure 2. Fourche de réplication de l'ADN

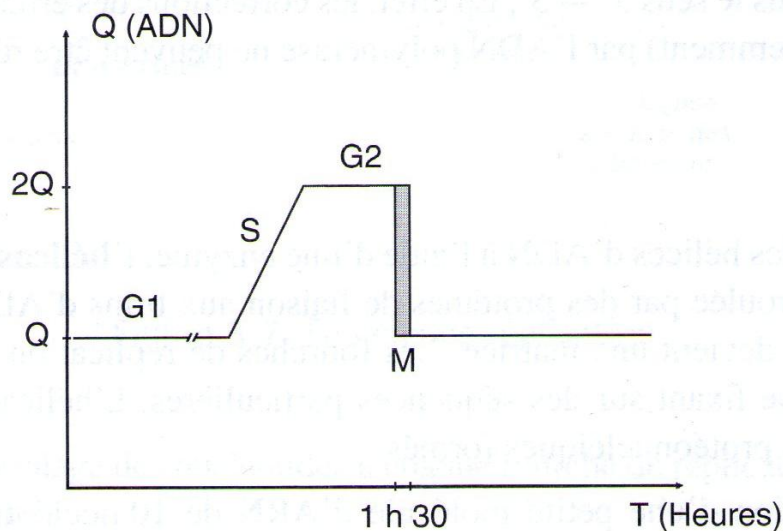


Figure 3. Evolution de la quantité d'ADN au cours du cycle cellulaire

### 1.3. Phase G2

Cette phase prépare la mitose et dure environ 4 heures. Le noyau est encore délimité par son enveloppe. Il contient 1 ou plusieurs nucléoles. Le centrosome s'est dédoublé durant l'interphase, et les MTs rayonnent à partir des 2 centrosomes formés, constituant des asters. Les événements de la division reposent sur le fuseau de division formé par un ensemble de MTs associés à des protéines. Les MTs, dont l'assemblage commence dans le MTOC, s'allongent et incorporent des tubulines afin de former des faisceaux durant la 1<sup>ère</sup> phase de la mitose ou prophase. Les synthèses protéiques se poursuivent, notamment celles des facteurs de condensation des fibres chromatinienues.

## 2. La mitose : phase M

La prolifération cellulaire se traduit par un accroissement du nombre des cellules pour un volume donné et dépend de la rapidité du cycle cellulaire : lorsque l'interphase s'allonge, on aura une prolifération lente. Si la cellule cesse de se diviser, on aura une prolifération nulle (Figure 4).

### a) Prophase

- Les lamines nucléaires se phosphorylent et se dissocient, entraînant la fragmentation de l'enveloppe nucléaire en petites vésicules éparses ;
- Les nucléoles se désagrègent puis disparaissent ;
- la chromatine qui est diffuse au cours de l'interphase, se condense lentement en chromosome bien définis ;
- Chaque chromosome s'est dupliqué et est constitué de deux chromatides sœurs reliées par un centromère ;

- La paire initiale de centriole se réplique pour en donner deux ;
- Chaque paire devient alors une partie d'un complexe centriolaire qui forme le foyer d'un arrangement radial de microtubules : l'aster ;
- Les deux asters qui étaient côte à côte, s'éloignent en prophase d'une façon préférentielle suite à l'interaction des MTs polaires ;
- De cette façon, le fuseau mitotique bipolaire extérieur est formé.

#### b) Prométaphase

- Le fuseau mitotique se forme ;
- Formation de structures spécialisées : les kinétochores de part et d'autre du centromère et deviennent liés à un ensemble de MTs ;
- Les fibres ou microtubules kinetochoriens irradiant dans des directions opposées de chaque côté de chacun des chromosomes, et interagissent avec les fibres du fuseau bipolaire, d'où un mouvement très désordonné des chromosomes ;
- Les chromosomes se rapprochent alors du plan équatorial.

#### c) Métaphase

- les chromosomes se disposent de telle sorte que leurs centromères soient tous alignés sur le plan équatorial ;
- Chaque chromosome est maintenu au niveau de la plaque équatoriale par les kinetochores appariés et leurs fibres associées dirigées vers les pôles opposés du fuseau.

#### d) Anaphase

- La métaphase dure longtemps contrairement à l'anaphase qui ne dure que quelques minutes ;
- L'anaphase commence au moment où les kinetochores appariés sur chaque chromosome se séparent, permettant à chaque chromatide d'être lentement tirée vers un pôle du fuseau ;
- Les chromatides se déplacent à  $1 \mu\text{m}/\text{minute}$  ;
- Les MTs kinetochoriens se raccourcissent en se dépolymérisant alors que les MTs polaires permettent l'allongement de la cellule.

#### e) Télophase

- Lorsque les chromatides filles arrivent aux pôles, les microtubules kinetochoriens disparaissent ;
- Les fibres polaires s'allongent encore davantage. Une nouvelle enveloppe se reforme autour de chaque groupe de chromatides filles ;
- La chromatine condensée se décondense par déphosphorylation de certaines histones ;

- le nucléole commence à réapparaître.

**f) Cytodiérèse :** Le cytoplasme se divise :

- La membrane s'invagine autour du centre de la cellule perpendiculairement à l'axe du fuseau et entre les deux noyaux fils pour former le sillon de division qui se creuse progressivement jusqu'à ce qu'il rencontre le reste du fuseau mitotique entre les deux noyaux.
- Un anneau contractile constitué par des MF et des myofilaments de myosine II se met en place immédiatement sous la membrane plasmique ;
- L'anneau se contracte par glissement des MF et des filaments de myosine ;
- La membrane plasmique se ferme comme un diaphragme ;
- La répartition des organites se fait selon un processus encore mal connu.

**Remarque :** pendant la télophase, il y a reconstitution des pores nucléaires et les protéines déphosphorylées de la lamina se réassocient pour la former de nouveau.

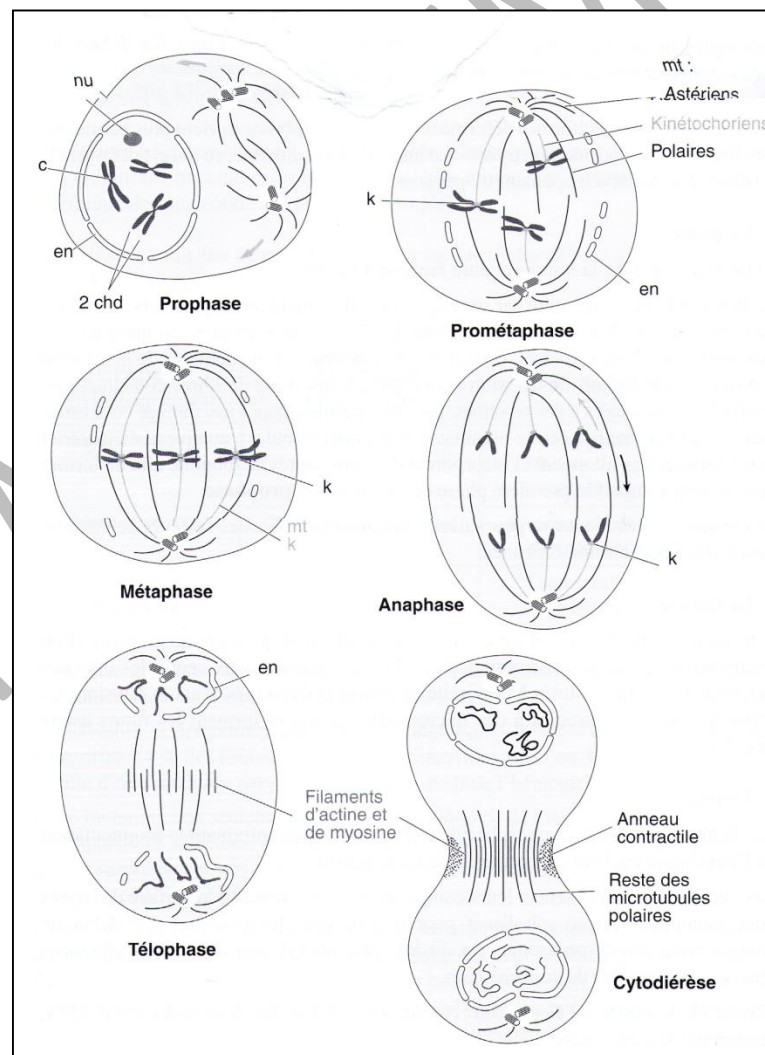


Figure 4. Evolution des chromosomes lors de la mitose d'une cellule animale