##### Chapitre 4 : La division cellulaire

La ploïdie est le nombre d’exemplaires de chromosomes par cellule, elle est notée n. Une cellule haploïde possède n chromosomes = un seul exemplaire de chaque chromosome. Une cellule diploïde possède 2n chromosomes = deux exemplaires de chaque chromosomes. Tétraploide, triploide, plypoide(nombreux exemplaire). La quantité d’ADN par cellule est notée c : dans une cellule haploïde avec des chromosomes monochromatidien. Lorsque l’on note 2c c’est une cellule diploïde avec des chromosomes monochromatidiens ou une cellule haploïde avec n chromosomes bichromatidiens.

c🡪n = monochromatidien

2c🡪 2n (chromosome monochromatidien) ou n (chromosome bichromatidien)

4c🡪2n chromosome bichromatidien

Un cycle cellulaire est l’alternance de deux phases : une phase de croissance (=augmentation du volume du cytoplasme, de la synthèse d’organites et de la réplication de l’ADN) et une phase de division (phase de répartition de l’ADN en deux lots, coupure du cytoplasme en deux).

# Le cycle cellulaire

## Le cycle cellulaire procaryote

Le cycle cellulaire procaryote est simple : une grande phase de croissance et une petite phase de division.

C’est un cycle rapide : 20 à 30min 🡺29min de croissance et 1min de division. Il y a trente générations en 15heures = environ 1milliards de cellules obtenues d’une seule cellule en 15heures.

La phase de croissance est la phase où il y a l’activité métabolique, des synthèses en tout genre. Ceci conduit à l’augmentation du volume cellulaire. On observe une réplication de l’ADN durant toute la phase. C’est donc la durée de réplication qui détermine la durée du cycle.

La phase de division correspond au fait que chaque molécule d’ADN fille est attachée à un repli de la membrane plasmique, ce repli est le mésosome, l’éloignement des deux molécules par croissance de la membrane plasmique en cet endroit conduit à une invagination de la membrane plasmique et forme le septum de division. C’est une division binaire ou clonale.

(fig1)

## Le cycle cellulaire eucaryote

### Caractéristiques

#### Cycle plus complexe

Il se déroule en quatre phases principales : la mitose (=division) et une phase de croissance divisée en quatre.

(fig3) + Schéma 1

La phase G1 correspond à l’activité métabolique qui entraine un accroissement cellulaire important. La phase S correspond à la réplication de l’ADN. La phase G2 correspond à une activité métabolique moins importante. La phase M correspond à la division par mitose. La phase G0 est hors cycle, elle correspond à un état quiescent : son activité métabolique est très faible, il n’y a pas de division.

#### Cycle plus long

C’est un cycle variable selon les espèces. La réplication est longue, la moitié du cycle et la mitose est très courte.

(fig2)

### Contrôle du cycle cellulaire

Ces points de contrôle sont très importants pour coordonner les processus cytoplasmiques et nucléaires. Ils permettent de contrôler le développement d’un tissu dans l’organisme.

#### Différents types de contrôle

On a des cellules qui ne se divisent pas en G0 : les cellules neuronales et les cellules musculaires.

Les cellules à division inductible sont bloquées en G1 et ne synthétisent pas d’ADN : les cellules de la peau qui permettent la cicatrisation.

Les cellules à division permanente sont les cellules souches sanguines ou les cellules germinales masculines.

Les cellules à division non contrôlée sont les cellules tumorales.

#### Facteurs externes de contrôle

Pour les organismes unicellulaires, ces facteurs sont des facteurs nutritionnels disponibles qui contrôlent leur croissance.

Pour les organismes pluricellulaires, ces facteurs peuvent être des facteurs de croissance sanguins, des interactions entre cellules via la matrice extracellulaire. Ceci permet une prolifération contrôlée dans un tissu. (Quand les cellules se divisent et quand il y a un contact entre ces cellules🡪 bloque la croissance)

#### Facteurs internes de contrôle

Il existe deux points de contrôle : R à la fin de G1 (start) et T à la fin de G2. En absence de problème, le point de contrôle est franchi, c’est-à-dire qu’il y a activation d’un complexe enzymatique qui va déclencher les étapes de la phase suivante.

Exemple du point de contrôle T (entrée en mitose), activation d’une kinase (enzyme qui phosphorise) : si tout va bien, on observe :

* Phosphorylation de lamines → dépolymérisation de la lamina → rupture de l’enveloppe nucléaire à la prophase
* Phosphorylation des histones → compactage en fibre épaisse puis en chromosome → condensation des chromosomes à la prophase
* Phosphorylation des protéines interagissant avec les microtubules → polymérisation des MT favorisée (côté +) → mise en place du fuseau mitotique à la prophase

En cas de problème, le point de contrôle n’est pas franchi et on observe le blocage du cycle. Au point de contrôle R, l’entrée en S ne se fait pas si l’accroissement cellulaire n’est pas assez important. Le cycle est de plus bloqué s’il existe des lésions non réparées sur l’ADN. Au point de contrôle T, l’entrée en M est problématique si la réplication est mal réalisée ou si la synthèse est mal faite ou des lésions résiduelles sur l’ADN.

*Remarque : Les cellules cancéreuses échappent à ce contrôle.*

# La mitose

C’est une étape fondamentale chez les eucaryotes qui permet la croissance des organismes pluricellulaires. A partir d’une cellule chez les zygotes, on obtient plusieurs milliers de cellules grâce à des systèmes de mitose. La mitose permet aussi le renouvellement cellulaire à l’âge adulte, à partir de cellules souches. Elle permet la reproduction asexuée chez les organismes unicellulaires.

## Principe

Schéma 1

## Déroulement cytologique

(fig4)

### La prophase

On observe la condensation de la chromatine en chromosomes : ce qui rend la transcription impossible. On observe la reproduction des centrioles : formation de deux centres organisateurs de microtubules (MTOC) : ce qui va permettre la mise en place du fuseau mitotique à partir de ces MTOC. On observe la rupture de l’enveloppe nucléaire qui se vésicularise.

### La métaphase

On observe la disparition complète de l’enveloppe nucléaire, la condensation maximale des chromosomes et l’alignement des chromosomes sur la plaque équatoriale.

### L’anaphase

On observe la séparation des chromatides sœurs par clivages des centromères, l’ascension des chromatides vers les pôles de la cellule, tirées par les centromères = c’est l’ascension polaire ou l’anaphase A, et l’allongement de la cellule = c’est l’anaphase B.

### La télophase

On observe le début de la décondensation des chromosomes : la transcription va pouvoir reprendre en fin de télophase. L’enveloppe nucléaire se reforme par fusion des vésicules et le fuseau mitotique se désagrège.

### La cytodiérèse

C’est le clivage du cytoplasme pour donner deux cellules filles. Pour les cellules animales, on observe la formation d’un anneau contractile au niveau équatorial. La membrane plasmique se resserre jusqu’à se couper. Pour les cellules végétales, on observe une accumulation de vésicules contenant les précurseurs de la future paroi sur la plaque équatoriale. Ces vésicules fusionnent pour former le phragmoplaste.

(fig5)

## L’appareil mitotique

### Structure

Le fuseau mitotique est composé des microtubules polaires et des microtubules kinétochoriens.

(fig9) + schéma 2

Pour les cellules végétales, il n’y a pas de centrioles et pas d’aster.

### Rôles

#### Alignement des chromosomes sur la plaque équatoriale

Cet alignement se fait grâce aux kinétochores. Les kinétochores correspondent à une structure protéique située aux centromères. Il y a un kinétochore sur chaque chromatide sœur. Ils permettent la fixation des fibres du kinétochore.

Schéma 3

* ***Migration des chromosomes vers les pôles***

Anaphase A : on observe le raccourcissement de la fibre du kinetochore qui conduit au clivage du centromère qui forme deux chromatides indépendantes. Le chromosome migre vers le pole tiré par son centromère.

* ***séparation des deux noyaux fils par allongement de la cellule, c’est l’anaphase B***

Schéma 4

On observe l’allongement des fibres polaires dont les extrémités restent en contact. Fibres du kinétochore se rétractent et les fibres polaires s’allongent ce qui permet la division cellulaire.

Remarque : au cours de la division cellulaire, les microtubules du cytosquelette se rompent et les monomères de tubuline se réassocient pour former le fuseau mitotique. Si on fait agir du taxol sur une cellule en division, les microtubules existants vont être stabilisés et pas de formation du fuseau mitotique. Le taxol empêche la division cellulaire. Ex : cancer

# La méiose

*1) Principe*

La méiose permet la reproduction sexuée en formant des gamètes. Il y a donc formation de cellules haploïdes donc l’information génétique est différente de la cellule mère.

Schéma 5

***2) Déroulement cytologique***

### Meiose I

C’est la division ou se passe les événements essentiels de la méiose, réduction du nombre de chromosome et brassage inter et intra chromosomique.

Prophase I : phase longue et très différente d’une prophase de mitose, on distingue 4 phases : fig 11

* Leptotène : les chromosomes commencent à se condenser, ils forment de fins filaments puis ils se regroupent par leur extrémité dans une région de la lamina.
* Zygotène : c’est l’étape d’appariement des chromosomes homologues. Cet appariement débute près de la lamina et qui progresse le long du chromosome. Il progresse comme une fermeture éclair grâce au complexe synaptonémal. Les deux chromosomes homologues forment alors des bivalents. Les chromatides ne sont pas encore distinguables. La condensation des chromosomes se poursuit et forme des filaments plus épais.
* Pachytène : condensation se poursuit. Les chromosomes s’individualisent et forment des tétrades. Dans les tétrades, les chromatides sont distinguables. A ce stade, on peut observer un brassage intrachromosomique par crossing over ou enjambements.
* Diplotène : la condensation est presque maximale. Les chromosomes homologues se désapparient sauf aux extrémités et aux chiasmas. Les chiasmas deviennent visibles et sont les zones où il y a le crossing over.
* Diacinese : la condensation est maximale. L’enveloppe nucléaire se désagrège et le fuseau mitotique se met en place. Fig 13

Métaphase I : C’est l’alignement des tétrades sur la plaque équatoriale avec une orientation au hasard : brassage interchromosomique.

Anaphase I : C’est la séparation des tétrades en deux chromosomes homologues, les chromatides sœurs restent ensemble. Chaque cellule fille héritera d’un seul chromosome, ce chromosome est bichromatidien mais la cellule est haploïde.

Figure 14

### Interphase

Phase très courte sans réplication de l’ADN. Fig 15

### Méiose II

C’est exactement comme une mitose : les chromatides sœurs se séparent et on obtient deux cellules petites filles identiques.

*3) les conséquences génétiques de la méiose*

**a. brassage interchromosomique**

Lors de la métaphase I, les tétrades s’orientent au hasard sur la plaque équatoriale. Chaque cellule fille reçoit soit le chromosome paternel ou maternel pour chaque tétrade. Ce qui représente une ségrégation importante des chromosomes. Si n=2, il y a 4 gamètes différentes possibles.

Schéma 7

**b. brassage intrachromosomique**

Il concerne la recombinaison entre deux chromatides homologues dans le bivalent au stade pachytène. Cela correspond au crossing over ou aux enjambements. Apres séparation des chiasmas, les chromatides sont recombinées.

Schéma 8

Chiasmas : c’est la structure formée au cours d’un crossing over entre les chromatides de chromosomes homologues. Lors de la méiose, manifestation physique de la recombinaison génétique.

Cet événement de crossing over est très fréquent, un crossing over par chromosome à chaque méiose qui garantie l’unicité des gamètes.

**c. Les méioses anormales**

* mauvais appariement des chromosomes : exemple : voir feuillle

A la méiose chez le mulet certains chromosomes ne peuvent pas s’apparier car ils sont trop différents. La méiose est donc bloquée, on observe la dégénérescence de la cellule en cours de division, aucun gamète n’est formé. C’est pourquoi le mulet est stérile.

* Non disjonction des chromosomes à l’anaphase :

Les deux chromosomes homologues ou les deux chromatides sœurs ne se séparent et migrent ensemble vers le même pole de la cellule. Ceci conduit à la formation de gamètes anormales. Apres fécondation, l’individu formé sera monosomique ou trisomique. Fig 16

On peut observer une non disjonction durant la méiose I ou une non disjonction durant la méiose II. Exemple de la phénylcétonurie.

# Approfondissement du contrôle du cycle de division cellulaire

La mitose est la période la plus spectaculaire du cycle cellulaire. Elle n’est que le point culminant d’une suite d’événements biochimiques et structuraux survenus au cours de l’interphase c'est-à-dire pendant la phase de synthèse. La mitose et la phase S interviennent dans un ordre précis. Le points de contrôle permettent cette régulation précise : 2 types de régulation.

*1) régulation du point de contrôle G2/M*

**a. mise en évidence de facteur promoteur de la phase M**

On fait une expérience dans laquelle le cytoplasme d’ovocytes non fécondés de xénopus. Dans la nature, ils sont arrêtés en phase M, avant l’entrée en division. On introduit ce cytoplasme dans des ovocytes en interphase. On observe que le cytoplasme des cellules en cours de division contenait un facteur capable de contrôler l’entrée en mitose. Ce facteur s’appelle MPF : facteur promoteur de la phase M.

Fig 17

Le MPF est composé de deux protéines, la cycline kinase dépendante cdk1 et une sous unité régulatrice qui est la cycline B.

Cdk1 agit sur les protéines du noyau, il va les phosphoryler en particulier les protéines associées à l’enveloppe nucléaire, aux chromosomes, le nucléole, et les centrosomes…Cela va entrainer des modifications structurelles et donc le déclenchement de la mitose. Cette activité doit être rapidement inactivée pour que le cycle continu.

**b. régulation de cdk1 au cours du cycle cellulaire**

Plusieurs cas de figure :

* En absence de cycline B, cdk1 est inactive : c’est l’interphase. Elle est inactive car elle est phosphorylée elle-même sur les tyrosines 14 et 15.
* La cycline B est synthétisée petit à petit. Elle va se fixer sur cdk1 mais cdk1 reste inactif à cause de ses phosphates.
* A la frontière entre G2 et M, les phosphates sont éliminés grâce a une deuxième enzyme. Le MPF est alors actif et peut phosphoryler ses protéines cibles.
* Quand la mitose est initiée, le MPF est désactivé de nouveau par phosphorylation de cdk1 et par destruction de la cycline B.

Fig 18

*2) régulation du point de contrôle G1/S*

La décision pour une cellule d’effectuer la synthèse de l’ADN est encore plus importante que la mitose car la cellule s’engage définitivement dans la division. S’il y un problème, cela va entrainer un suicide cellulaire : l’apoptose.

Cette entrée en synthèse est régulée par 3 kynases : Ces kinases sont actives lorsqu’elles sont couplées avec un facteur.

* Cdk2 : cycline E
* Cdk4 : cycline D
* Cdk6 : cycline D

La fonction la plus connue est celle de la cdk4

• La réplication de l'ADN nécessite un groupe de protéines spécifiques qui n'est pas utilité dans les cellules quiescentes. Le facteur E2F-1 est un facteur de transcription est impliqué dans la transcription des gènes codants pour ces protéines. Dans les cellules quiescentes, E2F-1 ne peut pas activer la transcription car il est lié à RB.

La fonction essentielle de cdk4 est de phosphoryler RB ce qui empêche sa fixation avec E2F-1. E2F-1 est à ce moment-là libre d'activer la transcription et donc de déclencher la synthèse d'ADN.

• En parallèle, des facteurs de croissance déclenchent la division cellulaire ce qui active la transcription du gène de la cycline D et donc permet à cdk4 de fonctionner.

• Quand la phase de synthèse a commencé, RB est déphosphorylé ce qui empêche d'autres cycles de réplication de l'ADN.

fig 19

Il existe des protéines inhibitrices des cdk, appelées CKI, qui vont arrêter la division cellulaire. Deux grands types d'inhibition :

- inhibition de contact : le contact entre cellules entraîne la production de deux CKI qui inhibent elles-mêmes les cdk.

- si l'ADN est lésée, la destruction de p53 est arrêtée. p53 est un facteur de transcription produit continuellement dans la cellule mais dont la concentration reste faible parce qu'il est dégradé aussitôt. L'augmentation de concentration de p53 va activer le système de réparation de l'ADN, va permettre la production d'une protéine qui inhibe les cdk et donc empêche la réplication de l'ADN défectueux

3) L'apoptose

Si les cellules meurent de manière :

* **accidentelle** : traumatisme mécanique ou exposition à des agents toxiques → nécrose

C'est le type de mort unique pour les unicellulaires.

* **délibérée** → mort cellulaire programmée = apoptose = mécanisme interne de suicide.

Dans les cellules lésées, la concentration en ATP est très basse donc la pompe Na+/K+ ATPase ne fonctionne plus. Les cellules gonflent puis éclatent, ce qui entraîne une inflammation des tissus voisins.

Au contraire lors de l'apoptose, les cellules se contractent et forment des petits paquets entourés de membrane. Ce sont les corps apoptotiques.

Les corps apoptiques se signalent aux macrophages en modifiant leur membrane plasmique et sont éliminés par le reste de l'organisme.

L'apoptose est l'hydrolyse des protéines cellulaires par une famille de protéases nommée CASPASE. Toutes les cellules possèdent des CASPASE en permanence mais elles sont bloquées sous forme inactive par un domaine inhibiteur.

La protéolyse élimine par clivage le domaine inhibiteur ce qui rend les CASPASE actives. C'est un système où tous les composants sont déjà présents (donc il n'y a pas besoin de traduire les protéines).

Les cellules activent l'apoptose en réponse à trois types d'événements :

* la mort induite par des récepteurs. Ex lorsqu'une cellule est infectée par un virus, les leucocytes du sang reconnaissent les protéines virales à la surface de la cellule et activent Fas (récepteur de mort à la surface de la cellule marlchanceuse). A partir de ce moment-là, Fas + le récepteur activent la CASPASE 8 qui active les autres CASPASE effectives à l'intérieur de la cellule ce qui conduit à la destruction de la cellule.
* la mort par défaut : absence de facteurs de croissance. Si une cellule n'est pas nécessaire à l'organisme elle meurt = option par défaut.
* la mort activée par le stress. Les cellules endommagées sont abandonnées.

**fig 20**

Lorsque l'ADN est lésé, on observe une augmentation de la concentration en p53, et donc la mise en place du mécanisme de réparation de l'ADN. Lorsque celle-ci est trop importante, les protéines BAX ou BAD vont trouer la membrane de la mitochondrie. Ceci provoque la libération des cytochondres C qui est mortelle pour la cellule.

Remarque : Sans ces mécanismes, les cancers seraient beaucoup plus fréquents.

*Exemple du coup de soleil :* les UV entraînent des lésions de l'ADN des cellules de la peau. Ceci active p53. Quand la lésion est mineure, p53 arrête le cycle cellulaire jusqu'à ce que la machinerie cellulaire répare. Quand elle est trop importante, la cellule active la voie apoptotique, donc la peau qui a subit le coup de soleil meurt et pèle.

Etant donné que les CASPASE peuvent s'autoactiver par protéolyse mutuelle, il y a à l'équilibre un faible taux d'activation même dans une cellule saine. Il existe des protéines inhibitrices de l'apoptose pour empêcher l'action de ces CASPASE.

# La cancérisation

Au cours du cycle cellulaire, il existe des étapes de contrôle qui peuvent conduire à des arrêts temporaires pour réparation ou des arrêts définitifs s'il s'est produit trop d'anomalies irréparables.

La durée normale de vie d'une cellule est limitée. Elle vieillit en subissant différents phénomènes de sénescence. Les télomères (les extrémités protectrices des chromosomes) se raccourcissent à chaque division. Après un certain nombre de division, la cellule rentre en apoptose.

CANCER = MALADIE DE LA CELLULE

Cause : dérégulation du programme génétique cellulaire

Pathologie de l'ADN

Conséquence : prolifération incontrôlée de cellules anormales avec envahissement local ou à distance

1) Caractéristiques des cellules tumorales

* **monoclonalité** : toutes les cellules dérivent d'une cellule d'origine
* **transformation tumorale** : due à l'altération de l'information génétique

Plusieurs étapes successives

\* étape initiale sous l'influence de facteurs exogènes ou endogènes

\* étapes successives et apparition d'autres anomalies génétiques (mutations, pertes alléliques, translocations, etc)

Coopération de différents mécanismes : gains et pertes de fonction

* **modification des caractéristiques de prolifération, de différenciation, de sénescence de d'apoptose :** en particulier
* **modifications morphologiques :** en particulier modification de la forme du noyau, augmentation du nombre de mitose, pertes des caractères de différenciation

On distingue plus stades de développement des cellules tumorales.

* cellules immortalisées : capables de prolifération illimitée in vitro
* cellules transformées : perte de l'inhibition de contact avec les autres cellules en formant des foyers cellulaires et deviennent indépendantes vis-à-vis des facteurs de croissance.
* cellules tumorigènes : capable d'induire la formation de tumeurs dans un organisme sain

schéma 8

2) Les oncogènes accélérateurs du processus de transformation

### Historique

Identifiés par le biais d'un virus qui contenait un gène qui renfermait à lui seul toute l'activité transformante.

### Définition et mode d'action

Un proto-oncogène est un gène normalement présent dans le génome. Il devient oncogène à l'issu d'un phénomène d'activation qui lui confère des propriétés transformantes.

Les oncogènes codent pour des protéines au rôle crucial dans la cascade de signalisation cellulaire. Ces protéines sont des facteurs de croissance, des récepteurs de facteurs de croissance, des protéines de transmission du signal, etc.

Il y a 3 types de mécanismes de gain de fonction par activation des oncogènes :

* amplification génomique

Augmentation anormale du nombre de copies d'un gène ou d'une région chromosomique.

L'amplification d'un oncogène conduit à l'amplification de sa propre expression et confère donc un avantage sélectif pour la cellule tumorale.

* activation d'un oncogène par remaniement de structure chromosomique

ex : translocation de t(9;22), fusion anormale de deux gènes. Observée dans le cas d'une leucémie et donne naissance à une protéine chimérique.

* activation d'un oncogène par mutation ponctuelle

Cause la plupart des cancers du pancréas par mutations du gène Ras. Mutations ponctuelles affectant toujours les mêmes codons.

3) Les gènes supresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes : « freins » du processus de transformation

Ces gènes codent pour des protéines ayant un rôle régulateur de la croissance cellulaire ou de la différenciation. Ici, à la différence des oncogènes, c'est l'inactivation, la perte de fonctions, qui va contribuer au processus de cancérisation. C'est donc un phénomène récessif, il faut la perte ou l'inactivation des deux allèles pour entraîner le phénomène de cancérisation.

**P53 gardien du génome**

Il a un effet anti-proliférateur aux points de contrôles des phases G1/S. Il a un rôle dans l'intégrité du génome, il va créer un arrêt temporaire du cycle pour réparer l'ADN s'il est endommagé. Lorsque la réparation est effectuée, la cellule peut continuer son cycle, sinon elle part en apoptose.

Les cellules tumorales présentent une inactivation de p53, ce qui fait qu'elles rentrent en division malgré leur altération.

P53 est le gène le plus fréquemment porteur de mutations somatiques. Il existe des mutations constitutionnelles de p53

6) Les syndromes d'instabilité génomique et les gènes de réparation

Parfois la cellule ne peut pas faire face aux erreurs et aux altérations de l'ADN, soit parce que les systèmes de réparation sont déficients, soit parce que le génome fait preuve d'une grande instabilité (système de réparation débordé). Dans tous les cas un taux accru de mutations favorise l'apparition de cancers.

7) Cancérisation : rôle des télomères

Les télomères permettent la stabilisation des chromosomes à leurs deux extrémités. Ils empêchent la fusion des deux chromatides.

Chez les vertébrés, la synthèse des télomères est effectuée par des enzymes qui s'appellent la télomérase, enzyme uniquement active dans les gamètes. On observe donc une réduction de la longue des télomères au fur et à mesure du vieillissement cellulaire.

Dans le cas des cancers, de nombreuses cellules tumorales possèdent une activité télomérase qui permet le maintien des télomères au fil des divisions cellulaires.

8) Apoptose et cancer

Dans les cellules tumorales, on observe une inhibition de l'apoptose.

9) Coopération des différents systèmes impliqués dans la cancérisation

Coopération entre oncogène et gène suppresseur de tumeurs.

Il est maintenant prouvé que l'activation de plusieurs oncogènes associés à l'inactivation de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs sont nécessaires pour l'acquisition d'un phénotype néoclassique complet.

Les oncogènes préviennent la sénescence et l'apoptose et ont donc une action immortalisante. D'autres gènes réduisent le besoin en facteurs de croissance et induisent des modifications de l'aspect des cellules.

Prolifération accrue et insensibilité à toute régulation.

Conclusion : Tous ces signaux convergent vers un point clé qui est le contrôle du cycle cellulaire, en particulier la transition entre les phases G1 et S.