Rappel : Dans la cellule, les protéines sont dégradées soit par les protéasomes ou dans les lysosomes.

Le cycle cellulaire est une succession d’événements ordonnée qui permet à la cellule de se répliquer.

Elle est composée de deux types d’étapes :

* De phases G (pour gap qui signifie trou) sont des périodes sans changements majeurs.
* De phases accompagnées de changements importants dans la cellule : les phases S (réplication de l’ADN) et M (pour la méiose ou la mitose).

Rmq : toutes les cellules n’ont pas la capacité de se répliquer. Par exemple, les neurones et les cellules de cristallin ne se répliquent pas.

Rmq : si nos neurones étaient renouvelés ne pourraient pas s’inscrire durablement en nous.

Rmq : La synthèse d’ARN et des protéines s’arrêtent lorsque la cellule est entrée en phase M.

Le rythme de réplication diffère en fonction du type cellulaire. Par exemple, pour un anthérocyte (intestin), il est de 36 heures, pour un hépatocyte (foie) d’un an.

La division cellulaire sert principalement chez :

* Les Procaryotes et les Eucaryotes unicellulaire à la reproduction.
* Les Eucaryotes multicellulaires à se développer et remplacer les cellules détruites ou abimées.

Rmq : le corps humain est composé de 1013 cellules.

La division cellulaire qui conduit à partir d’une cellule à la formation de deux cellules possédant un matériel génétique identique à la cellule mère. Pour se faire l’ADN est copié et distribué de façon identique aux cellules.

Caryocinèse séparation des chromosomes en deux lots identiques.

Chez les Eucaryotes multicellulaire, la cellule se divise à la perception d’un signal externe qui contraint la cellule à entrer en division cellulaire.

En moyenne, la durée minimale entre deux division est de 24h.

# Le cycle cellulaire

Le cycle de divisions cellulaire est une suite de période en deux phases :

* L’interphase durant laquelle a lieu la réplication de l’ADN.
* La mitose ou la méiose. Ce sont des phases de division cellulaire est une étape du cycle cellulaire qui n’est pas obligatoire dans la vie d’une cellule mais elle est essentiellement pour le développement et le remplacement des cellules mortes ou abîmés d’un organisme.

## L’interphase

L’interphase se compose de trois phases :

* G1. Elle est provoquée par la liaison d’un facteur de croissance à un récepteur cellulaire.
* S où a lieu la réplication de l’ADN.
* G2

Rmq : Pour les cellules qui ne se divisent plus, la phase G1 est renommée G0. Elle comprend la croissance et la spécialisation de la cellule et l’exercice de ses fonctions.

### Le déclenchement de la division cellulaire

Le déclenchement de la division est provoqué par la liaison d’un facteur de croissance à son récepteur cellulaire qui va entrainer :

En phase G1, la cellule entre en période de division cellulaire. Les deux centrioles commencent à s’éloigner.

### Phase S

Une fois la phase S débutée, le processus de division cellulaire devient irréversible.

* Début de la réplication d’ADN
* La duplication du centrosome (qui se poursuivra durant la phase G2).
* Début de la cohésion entre chromatides.

### Réplication et distribution de l’ADN

L’ADN est organisé dans le noyau en chromosome (étymologie corps coloré). Le polymère d’ADN appelé chromatide est associé avec des protéines qui servent notamment de régulateur.

Deux chromatides sœurs sont unies sur leur longueur par un complexe protéine appelé cohésine.

Sécurine inhibiteur de la séparase. Le substrat de la séparase est la cohésine.

Une zone d’attache plus étroites appelée centromère.

Sécurine et sépare les chromosomes à deux chromatides qui sont lié par la cohésine.

## La phase M

Les trois principales changements qui ont lieu lors de la phase M sont :

* La caryocinèse càd la division du noyau où a lieu notamment la condensation de l’ADN.
* La réorganisation du cytosquelette.
* La cytocinèse càd la division du cytoplasme.

Rmq : C’est seulement à partir de cette étape que la division cellulaire est visible au microscope.

La croissance et l’interphase représente en moyenne 90% de temps de vie cellulaire. Durant c’est phase la cellule synthétise des protéines et les organistes cellulaire L’interphase se compose de trois phases :

* G1de croissance (ou phase G0)
* G0 Phase de quiescence
* S réplication de l’ADN qui prendre entre 10 à 12h.
* G2 qui dure entre 4 à 6 h. Phase G2 : contrôle de la réplication de l’ADN et de la quantité des réserves énergétiques.

Métaphase (la phase M est la phase la plus courte, elle dure moins d’une heure).

|  |  |
| --- | --- |
| Prophase | Réorganisation des microtubules :   * Les centrosomes commencent à s'éloigner. * Formation du fuseau de division.   Formation de l’anneau contractile d’actine.  Disparition de l’enveloppe nucléique.  Condensation de l’ADN |
| Prométaphase |  |
| Métaphase | Les microtubules polaires capturent les chromosomes en s’appareillant sur les kinétochores |
| Anaphase | Séparation des chromosomes.  Raccourcissement des microtubules.  Les deux pôles du fuseau miotique s’éloignent davantage. |
| Télophase | L’enveloppe nucléaire se reforme par déphosphorylation des lamines.  L’anneau contractile sépare la membrane plasmique en deux |

### Réorganisation des microtubules

Les microtubules rayonnes de deux centrosomes et s’éloignent durant la pro et la prométaphase.

Deux types structure de microtubules :

* Polaires qui pourront devenir kinétochore s’il s’attachent aux chromosomes.
* Aster ensemble des filament qui irradiassent et s’attachent à la membrane. Ils contribuent à la cytocinèse.

Rmq : le centre organisateur des microtubules n’est pas nécessaire à la division. Il est absent des cellules végétales ce qui ne les empêchent pas de se diviser.

Chaque chromosome à deux chromatides possède un kinétochore. Il prend la forme d’un disque composés de protéines au niveau du centromère. Les microtubules s’attachent (ils s’appellent maintenant microtubules kinétochoriens).

Contact le kinétochore dépolymérise et rapproche le chromosome. Contré lorsque d’un autre microtubule capture de l’autre côté. À l’équateur les forces s’équilibrent.

Les microtubules polaire et astro sont organisés par des dynéines.

L’organisation des organites est celles des microtubules.

Les microtubules COMT dynéines en tétramère pousser les centrioles se déplacent vers l’extrémité +.

### Méiose I

La protéine Mam empêche les cohésines centromériques d’être dégradées par les protéasomes. Mam I entraîne la fusion des kinétochores des chromatides sœurs. L’appareillement des chromosomes se produit uniquement durant la méiose.

### Prophase

Le réseau des microtubules est responsable durant la prophase de :

* La formation du fuseau miotique.
* La séparation de la membrane cellulaire en deux grâce aux microtubules astraux qui poussent sur les parois pour former les deux nouvelles membranes.
* La formation de l’anneau contractile.

Le fuseau de division (ou miotique) cellulaire se forme par :

|  |  |
| --- | --- |
| L’instabilité dynamique | Stabilisation sélective de certains microtubules. |

Le fuseau de division cellulaire est constitué de microtubules polaires repoussent les centrioles et les garde à distance.

Condensine protéine qui provoque la condensation de l’ADN et la disparition des nucléoles durant la méiose.

formation

### Métaphase

Une partie des microtubules polaires capturent les chromosomes en s’appareillant sur les kinétochores.

Kinétochore complexe protéiques au niveau des centromères ou s’accroche les microtubules. Il y en a deux par chromosome, un sur chaque chromatide.

La longueur des microtubules kinétochoriens reste plus ou moins constante et ils se chevauchent à mi-chemin entre les deux pôles du fuseau mitotique.

À ce moment, les chromosomes homologues sont toujours liés au niveau des chiasmas.

En métaphase :

* Les chromosomes sont alignés sur l’équateur appelé plaque équatoriale.
* Les microtubules polaires des deux pôles se chevauchent.
* Les asters rayonnent et touchent la membrane plasmique.

### L'anaphase

La séparation des chromatides se fait en début d’anaphase. Il y a :

1. Les cohésines qui retiennent les chromatides sont clivées par la séparase maintenu jusqu’alors inactive par la sécurine.
2. Le raccourcissement des microtubules.

Les microtubules kinétochores se raccourcissent par dépolymérisation à l’extrémité moins et à l’extrémité plus et séparent les chromatides :

* Au niveau des kinétochores après le passage des protéines motrices le microtubule est dépolymérisé.
* Au niveau des centrioles, des protéine rembobinent le microtubule.

Rmq : Les pôles s’éloignent grâce aux microtubules polaires. se chevauchent et durant l’anaphase, ils glissent les uns par rapport aux autres grâce à des protéines motrice.

### Télophase

La télophase est l’étape de répartition des organites. Il y a :

* La réapparition des noyaux.
* Cytocinèse et dépolymérisation des microtubules.
* Invagination au niveau de la plaque équatoriale

Dans le cytoplasme se trouve un anneau contractile de microfilaments. Ils glissent les uns par rapport aux autres et ressert l’anneau grâce à des dimères de myosines (des protéines motrices). Le diamètre de l’anneau se réduit progressivement. Les organites sont :

* soit répartie dans les deux cellules
* soit fabriquée ultérieurement.

Rmq : Un mécanisme différent est à l’œuvre dans les cellules végétales. Le fuseau est formé par une plaque cellulaire dû à la formation paroi vésicule de sécrétion.

# Régulation du cycle cellulaire

Chez les plante et les animaux, la division cellulaire est contrôlée et se déroule aux moments judicieux. Le déclenchement de la division dépend du type cellulaire les événements

NB : Chez l’adultes, 25 millions de cellules se divisent chaque seconde.

Il a été démontré que ce sont les substances dans le cytosol qui sont responsables de la division par la fusion d’une cellule en quiescence avec une cellule en phase S.

## Points de contrôles

Des mécanismes de régulation indépendant coordonnent et déclenchent les événements. Des étapes de vérification peuvent interrompre le cycle. Elles sont appelées point de contrôle qui peuvent bloquer le cycle cellulaire. Il peut reprend à la suite de certains signaux.

Rmq : Certains points de contrôle sont également sensibles à des signaux externes.

Trois principaux à la fin de G1 et G2 et entre la métaphase et l’anaphase.

Le point de restriction G1 est le plus important. Il y a une vérification de la réplication de l’ADN. Si une anomalie est détectée, par l’intermédiaire de p53, soit l’ADN est réparé soit elle déclenchera l’apoptose de la cellule. En cas d’ADN endommagé, la protéine Mdm2 qui appartient à la famille des ligases va provoquer la synthèse de protéine p53 (de type CKI). Il s’agit d’une protéine capable d’induire la transcription (= un facteur de transcription) notamment de la protéine p21 qui inhibe les complexes cyclines/Cdk (CKI) et empêche l’avancement du cycle cellulaire.

## L’horloge du cycle cellulaire

L’horloge cellulaire est régie par les fluctuations de la quantité et d’activité principalement de deux types de protéines :

* Les kinases qui activent ou inhibent des protéines par phosphorisation. Elles sont la plupart du temps inactives et en quantité constantes.
* Les cyclines sont des protéines dont la quantité varie au cours du cycle cellulaire.

Rmq : Les cellules en phase G0 ne contiennent pas de cyclines.

Généralement, la kinase est rendue active par l’interaction avec les cyclines. Le complexe formé est appelé kinases cycline dépendantes (abrégé en CdK)

Nb : Certains types de CdK et de cyclines sont impliquées dans des mécanismes autres que la division cellulaire.

### Déclenchement du cycle cellulaire

1. Des facteurs appelés facteurs de croissance déclenchent une voie de transduction qui conduit à la synthèse de la cycline D.
2. La cycline D active une kinases en formant le complexe Cdk4/cycline D.
3. Le complexe phosphoryle la protéine du rétinoblastome (pRB) qui devient alors active. C’est la fin de la phase G1.
4. pRB libère E2F du complexe E2F/DP. E2F est un facteur de transcription responsables de l’avancement du cycle cellulaire.

### Déclenchement de la mitose

Il y a ensuite la synthèse de cycline B qui s’associe à la kinase Cdk1 pour former le complexe cycline B/CDK1 (ou facteur promoteur de la mitose). Le complexe est :

|  |  |
| --- | --- |
| Désactivé les kinases | Activé les phosphatases (cdc25) |

Il est initialement inhibé par Wee1. C’est la déphosphorylation par l’enzyme cdc25 qui active la cycline B/CDK1.

B/CDK1phosphorise :

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| APC | MAPS | Lamine | Myosine | Condensine |
| Active | Active | Désactive | Active | Active |

CDK1 est ensuite détruit par l’APC qui l’ubiquitine pour qu’elle soit détruite par les protéasomes.

Rmq : La phosphorisation des lamines provoque la disparition de l’enveloppe nucléaire.

### Déclenchement de l’anaphase

Tant que les chromosomes ne sont pas appareillés, la protéine mad2 bloque l’action de la protéine APC. C’est lorsque les kinétochores sont tous attachés que Anaphase Promoting Complex (abrégé en APC) est active la séparase. APC provoque la dégradation de la sécurine par ubiquitination et ainsi la libération de la séparase.

Une fois activée, la séparase hydrolyse la cohésine qui est alors dégradée et les chromosomes se dissocient.

## Les facteurs de division cellulaire

Plusieurs facteurs externes influencent sur la division cellulaire :

* Manque de nutriment.
* Facteurs de croissance qui peuvent être libéré dans l’organisme par la suite de certain événements lésions.
* Inhibition de contact.
* Besoin d’un point d’ancrage

Les cellules tumorales sont généralement pas sensibles à tous ses facteurs. Elles peuvent se diviser sans adhérence, elles ne subissent pas d’inhibition de contact et n’ont pas toujours besoin de facteurs de croissance. On suppose que leur voie de transduction s’active sans signal ou qu’elles produisent les facteurs dont elles ont besoins.

NB : Les cellules tumorales ont une durée d’interphase extrêmement courte.

Les cellules cancéreuses sont plus susceptibles d’avoir des anomalies :

* Du cycle de régulation comme de s’arrêter de se diviser à n’importe quelle moment du cycle.
* De modification génétique pour vivre dans un autre tissu. Les tumeurs bénignes deviennent malignes et peuvent alors envahir de nouveaux tissus.

Rmq : En radiothérapie, les cellules majoritairement tué sont cancéreuses plus que les cellules saines car s’est dernière possède un mécanisme de réparation fonctionnelle

## Méiose

La méiose est une phase de deux divisions cellulaires successives sans réplication de l’ADN d’une cellule diploïde pour former quatre cellules haploïdes (appelées gamètes).

Elle est possible uniquement pour les cellules germinales qui se trouvent dans les gonades. Elles se situent dans les testicules chez l’Homme et dans les ovaires chez la femme.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Prophase I | Métaphase I | Anaphase I | Télophase I |
| Prophase II | Métaphase II | Anaphase II | Télophase II |

C’est durant la prophase I que les recombinaisons génétiques ont lieu entre les chromatides de chromosomes homologues.

Cellule haploïde cellule qui a une ou deux chromatides correspond au nombre de chromosomes.