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, les souvenirs 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 organismes :

* Unicellulaires à la reproduction.
* 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 division cellulaire est une suite de période en deux phases :

* L’interphase durant laquelle a lieu la réplication de l’ADN. Durant c’est phase la cellule synthétise des protéines et les organistes cellulaire. La croissance et l’interphase représentent en moyenne 90% de temps de vie cellulaire.
* Métaphase (la phase M). Elle dure moins d’une heure. C’est seulement à partir de cette étape que la division cellulaire est visible au microscope.

Rmq : C’est seulement durant l’interphase que la cellule synthétise des protéines et les organistes cellulaire

## L’interphase

L’interphase se compose de trois phases :

* G1 (phase de croissance) ou G0 phase de quiescence.
* S où a lieu la réplication de l’ADN. Elle dure entre 10 à 12h.
* G2 qui dure entre 4 à 6 h qui est une phase de contrôle de la réplication de l’ADN et de la quantité des réserves énergétiques.

### Phase G1

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

La phase G1 se déclenche par l’activation d’une voie de signalisation par exemple par un facteur de croissance.

À la fin de la phase G1, les centrioles se séparent et s’éloignent.

### Phase S

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

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

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.

Les deux chromatides sœurs sont unies sur leur longueur par un complexe protéine appelé cohésine. Une zone d’attache plus étroites appelée centromère. La cohésine est dégradée par la séparase qui est alors inhibé par la sécurine.

Chaque chromosome à deux chromatides possède un kinétochore. Il prend la forme d’un disque composé de protéines au niveau du centromère où les microtubules peuvent s’attacher.

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

Dès qu’un microtubule entre en contact avec le kinétochore, il se dépolymérise et tire le chromosome vers son centrosome. C’est lorsqu’un microtubule du centrosome opposé que sera Contré lorsque d’un autre microtubule capture de l’autre côté. À l’équateur les forces s’équilibrent.

### Phase G2

La réplication des centrosomes.

## 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.

Les étapes de la phase M sont :

|  |  |
| --- | --- |
| 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 | - L’enveloppe nucléaire se disparait |
| Métaphase | - Les microtubules polaires capturent les chromosomes en s’appareillant sur les kinétochores et forme le fuseau de division. |
| Anaphase | - Séparation des chromosomes par le raccourcissement des microtubules.  - Les deux pôles du fuseau miotique s’éloignent davantage grâce aux microtubules polaires. |
| Télophase | - L’enveloppe nucléaire se reforme par déphosphorylation des lamines.  - L’anneau contractile sépare la membrane plasmique en deux. |

### Réorganisation des microtubules

Les microtubules jouent un rôle centrale dans la division cellulaire :

* La répartition de l’ADN.
* La répartition des organites car ils sont organisés par les microtubules.
* La cytocinèse grâce aux asters.

Ils sont organisés par des dynéines. Chez les animaux, durant la division, les microtubules rayonnent de deux centrosomes qui s’éloignent durant la prophase et la prométaphase. On distingue deux types de microtubules :

* Polaires, qui sont longs et se déploient vers le noyau. Ils pourront devenir kinétochore s’il s’attachent aux chromosomes.
* Courts appelés aster 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.

### 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 d’actine.

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 qui repoussent les centrioles et les gardent à distance.

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

Dans la méiose, c’est à ce moment que des parties des chromosomes est homologues sont échangés au niveau des chiasmas.

### Métaphase

Une partie des microtubules polaires capture les chromosomes en s’appareillant sur les kinétochores. La longueur des microtubules kinétochoriens reste plus ou moins constante et ils se chevauchent à mi-chemin entre les deux pôles du fuseau mitotique.

En métaphase :

* Les chromosomes sont alignés le long d’une ligne imaginaire au centre de la cellule appelée 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 kinétochores 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.

L’anaphase ne dure que quelques minutes.

### Télophase

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

* La réapparition des noyaux.
* La cytocinèse et dépolymérisation des microtubules.
* L’invagination au niveau de la plaque équatoriale

Dans le cytoplasme se trouve un anneau contractile de filaments d’actine. 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 répartis dans les deux cellules.
* soit fabriqués ultérieurement.

Rmq : Un mécanisme différent est à l’œuvre dans les cellules végétales. Une séparation est alors formée à la place du fuseau de division par la fusion de vésicules contenant des sécrétion de parois cellulaires.

# Régulation du cycle cellulaire

Chez les plante et les animaux, la division cellulaire est contrôlée pour avoir lieu aux moments judicieux. Les conditions de déclenchements varient de façon importante en fonction du type cellulaire les événements.

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

La division est déclenchée par la présence de substances dans le cytosol. Cette propriété a été démontrée en contraignant une cellule en quiescence à entrer en division suite la fusion 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. Ils peuvent bloquer le cycle cellulaire et le reprendre à la suite de certains signaux généralement internes.

Il en existe trois principaux :

* à la fin de G1
* en G2
* entre la métaphase et l’anaphase.

Le point de restriction G1 est le plus important. Il sert à vérifier de l’intégrité de l’ADN. Si une anomalie est détectée, par l’intermédiaire de p53, l’ADN va être réparé ou s‘il est trop endommagé, la cellule a son apoptose. En temps, les complexes cyclines/Cdk (CKI) sont inhibés ce qui empêche l’avancement du cycle cellulaire.

## L’horloge du cycle cellulaire

L’horloge cellulaire est principalement régie par les fluctuations de la quantité et de l’activité 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

Le déclenchement de la division est provoqué par la liaison d’un facteur de croissance à son récepteur cellulaire qui va faire entrer la cellule en phase G1 :

1. Les 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 CdK1 (ou facteur promoteur de la mitose). Le complexe est :

|  |  |
| --- | --- |
| Désactive les kinases | Active les phosphatases (cdc25) |

Initialement inhibé par Wee1, CdK1 est déphosphorylé par l’enzyme cdc25.

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 activé par 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 :

* La quantité de nutriments.
* La présence de facteurs de croissance qui peuvent être libéré dans l’organisme par la suite de certain événements comme les lésions.
* L’inhibition de contact.
* Le 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 modifications génétiques pour vivre dans un autre tissu. Les tumeurs bénignes deviennent malignes et peuvent alors envahir de nouveaux tissus.

Rmq : En radiothérapie, les cellules majoritairement tuées 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.

# Mort cellulaire

Cellules malignes cellules d’un organe en envahissent un autre.

Nécrose mort rapide et accidentelle généralement suite à la modification des conditions environnementales (pH, température…). Lors de la nécrose la membrane de la cellule n’est plus intègre.

Autophagie cellule qui s’autodégrade.

Les gènes proto-oncogènes sont des gènes qui favorisent le cycle cellulaire.

Apoptose mort cellulaire programmé. Elle Réponse cellulaire qui conduit à la mort cellulaire.

Rmq : Le type de mort cellulaire conduit à une fragmentation différente des noyaux.

## Apoptose

L’apoptose conduit à :

* L’ADN est découpé par Le clivage a lieu en deux histones (nucléosomes). L’ADN est fragmenté en séquence de 120 paires de bases (ou multiple de 120).
* La translocation des phosphodylsérines passent du feuillet interne au feuillet externe. Elles sont utilisées comme signal pour les macrophages et les biologistes de mort cellulaire.
* La conservation de l’intégrité cellulaire ce qui évite qu’une réponse immunitaire se produise.
* Une perte de l’adhésion cellulaire

Ensuite, la cellule se morcelle en petites structures appelées corps résiduels, qui seront digérer par les macrophages.

L’apoptose est

Caspases la vie est un état d’inhibition de la mort. Capable de catalyser la dégradation de nombreuses molécules organiques + de cliver pour libérer des endonucléases.

libération de facteurs pro-apoptiques

Voies mitochondrie la mitochondrie libère de ses constituants

2 types de molécules équilibres pro apoptose vs anti-apoptose détermine le comportement.

Voies intrinsèque amplification possible entre deux voies.

Plusieurs formes de mort

Point de non-retour

### Méthode de détection de l’apoptose

* Produit de dégradation des caspases grâce à des anticorps.
* Western blot.
* Fluorescence.
* Mesure de la fragmentation de l’ADN.
* Phosphodylsérine,

Les marqueurs de mort cellulaire :

* Annexine, un marqueur des phosphodylsérines. Rmq : elle peut marquer le feuillet interne.
* Iodure de propidium est un intercalent de l’ADN. Il ne peut entrr dans le noyau que si la membrane plasmique n’est plus intègre.