

Le cycle cellulaire

Les rôles de la division cellulaire.

L'existence d'une cellule suppose obligatoirement la préexistence d'une autre cellule. La division cellulaire peut permettre à un individu unicellulaire de se reproduire en entier et à grande échelle peut engendrer toute une progéniture (comme les plantes dérivées de boutures).

Elle permet aussi aux organismes à reproduction sexuée de se développer à partir d'une seule cellule (œuf fécondé ou zygote) mais aussi de remplacer les cellules mature détruites par l'usure ou lésions.

Le processus de division cellulaire fait partie intégrante du cycle cellulaire qui décrit la vie d'une cellule depuis le moment où elle est formée à partir de la cellule mère jusqu'à sa propre division en deux cellules. Sa fonction capitale est de transmettre un matériel génétique identique aux cellules filles.

L'organisation cellulaire du matériel génétique.

L'information génétique dont une cellule hérite est le génome. Alors que celui des cellules procaryotes est souvent constitué d'une longue et unique molécule d'ADN, celui des eucaryotes se compose d'un grand nombre de longues molécules et sa longueur est considérable. Par exemple, l'ADN d'une cellule humaine typique mesure environs 2 m, ce qui vaut à 250 000 x le diamètre de la cellule. Pourtant avant la division cellulaire, il doit être répliqué et les deux exemplaires qui en résultent doivent être distribués de façon à ce que chacune des cellules fille reçoivent un génome complet.

La réplication et la distribution d'une si grande quantité d'ADN ne sont possibles que si les molécules d'ADN forment des chromosomes (ils retiennent certains colorants en microscopie). Chaque espèce possède dans le noyau de ses cellules un nombre caractéristique de chromosomes. Ainsi, chez l'humain, les cellules contiennent 46 chromosomes divisés en 23 paires qui proviennent d'un des 2 parents par leur cellule germinale.

⇒ *Remarque : les cellules reproductrice immature (spermatogonies et ovogonies) font partie des cellules somatiques à 23 paires de chromosome.*

Les chromosomes eucaryotes se composent de chromatine, un complexe d'ADN et de protéines qui sont associées. Chaque chromosome renferme une très longue molécule d'ADN divisé en des centaines ou milliers de gènes qui sont les unités d'information génétique qui déterminent les caractères d'un organisme. Les diverses protéines associées à l'ADN maintiennent la structure des chromosomes où concourent à la régulation de l'activité des gènes.

La distribution des chromosomes durant la division cellulaire.

En dehors de la division cellulaire et pendant la réplication de l'ADN qui prépare à la division, chaque chromosome à la forme d'une longue et fine fibre de chromatine. Après la phase de réplication de l'ADN, les chromosomes se condensent : Chaque fibre s'enroule et se replie de manière très serrée, ce qui raccourcit environ un millier de fois les chromosomes et les épaissit à un point tel que l'on peut les voir au M.P.

Chaque chromosome dédoublé se compose de deux chromatides sœurs, qui sont les copies identiques de la molécule d'ADN. Les 2 chromatides sont d'abord unies par des protéines adhésives sur toute leur longueur et sous la forme condensée, le chromosome dédoublé possède une région d'étranglement : le centromère.

Au cours de la mitose :

- Les deux chromatides sœurs de chaque chromosome dédoublé sont séparées et se retrouvent dans deux nouveaux noyaux situés à chaque extrémité de la cellule mère.
- Après leur séparation, les chromatides sœurs deviennent chacune un chromosome à par entière.
- Chaque nouveau noyau reçoit un groupe de chromosomes identiques au groupe initial de la cellule mère.

Cycle de développement humain :

- 23 ch. de la mère + 23 ch. du père = 46 ch. hérité.
- Après la fusion entre le spermatozoïde et l'ovule, leur matériel génétique est assemblé pour devenir une cellule somatique qui va rentrer en mitose un certain nombre de fois pour arriver à un organisme composé de milliard de cellule qui vont continuer à se diviser pour remplacer les cellules mortes ou endommagées.

La méiose :

- Vos cellules reproductrices matures sont produites par une variante de la division cellulaire qui produit des cellules filles non identique qui ne contiennent que la moitié des chromosomes de la cellule mère.
- Elle se produit uniquement dans les organes reproducteurs. Chez l'humain, à la puberté elle fait passer le nombre de chromosome de 46 à 23 à partir de cellules somatiques toujours issues de la mitose.
- La fécondation ramène le nombre de chromosomes à 46.

Les phases du cycle cellulaire.

Le cycle cellulaire se définit comme étant le processus correspondant à la vie d'une cellule, depuis sa formation jusqu'à la fin de sa propre division.

1) La **mitose** ne constitue qu'une étape de ce processus :

⇒ La phase M comprend la mitose et la cytokinèse (étape la plus courte du cycle cellulaire).

- La prophase
- La métaphase
- L'anaphase
- La télophase

2) L'**interphase** est une étape beaucoup plus longue représentant généralement 90% de la durée du cycle :

⇒ La cellule croît et copie ses chromosomes en préparant la division cellulaire.

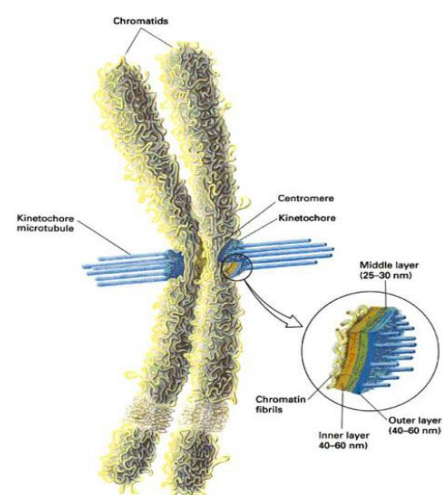
Cette interphase se divise en 3 parties.

- La **phase G1** (intervalle sans synthèse d'ADN).
- La **phase S** (synthèse d'ADN). Pour une cellule humaine type, la phase S occupera environs la moitié du temps de cycle.
- La **phase G2** (deuxième contrôle avant l'entrée en phase M).

Le fuseau de division.

Les événements de la mitose reposent sur une structure appelée fuseau de division qui commence à se former dans le cytoplasme pendant la prophase. Le fuseau de division est un ensemble de fibres constituées de microtubules assemblés en faisceaux et associés à des protéines. Comme ils se désorganisent pendant la formation du fuseau de division, on croit que les autres microtubules du cytosquelette fournissent à celui-ci ses matériaux. Les microtubules du fuseau de division s'allongent en incorporant des sous-unités de **tubuline**.

- L'assemblage des microtubules du fuseau de division commence dans le centrosome (organisateur des microtubules), un organe non membranaire qui organise les microtubules tout au long du cycle cellulaire.
- Dans les cellules animales on trouve une paire de centrioles au cœur du centrosome : ces structures ne sont toutefois pas essentielles à la division cellulaire puisque les centrosomes des cellules végétales, des cellules d'Eumycètes et même de certaines cellules animales n'en contiennent pas. Et si l'on détruit les centrioles de cellules animales, on n'empêche pas le fonctionnement du fuseau pendant la mitose mais sa présence semble essentielle.



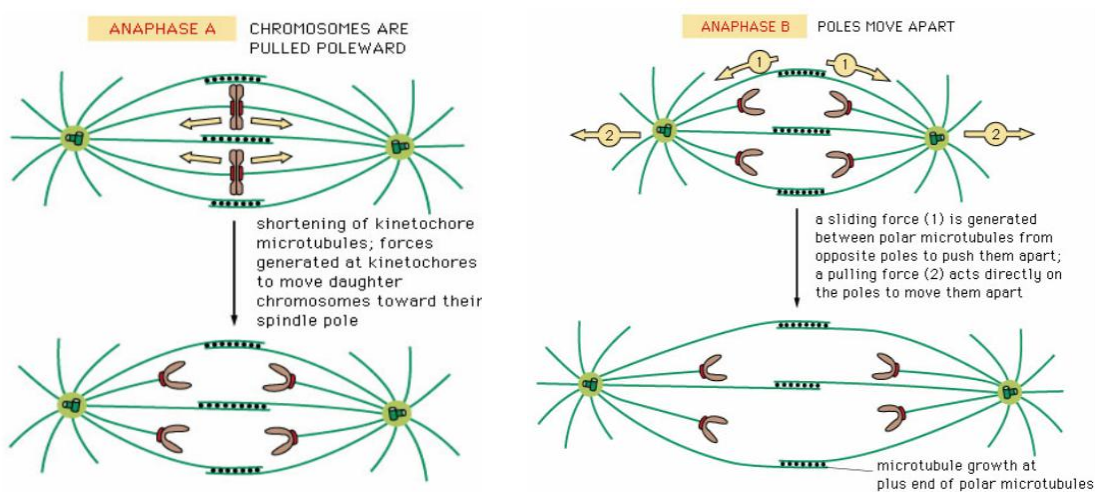
Pendant l'interphase, le centrosome se réplique et forme deux centrosomes situés à côté du noyau. Ceux-ci s'éloignent l'un de l'autre pendant la prophase. A la fin de la prophase, les 2 centrosomes se trouvent aux pôles de la cellule et deviennent les pôles du fuseau. Un **aster** (ensemble de fin filaments qui irradient autour du centrosome apparaît. Le fuseau de division comprend les centrosomes, les microtubules du fuseau et les asters.

Chacune des deux chromatides sœurs d'un chromosome possède un **kinétochore**, une structure formée de trois plaques et constituée de protéines associées à certaines portions d'ADN du centromère. Les deux kinétochores d'un chromosome font face aux extrémités opposées de la cellule.

Durant la prométaphase, certains microtubules du fuseau de division s'attachent à eux : kinétochoriens (varient selon les espèces). Le chromosome s'arrête finalement à l'équateur de la cellule.

Lors de la métaphase, les centromères de tous les chromosomes dédoublés s'alignent sur la plaque équatoriale. Entre temps les microtubules qui ne s'attachent pas au kinétochore interagissent. Ceux qui sont issu d'un pôle de division chevauchent ceux qui sont issu du pôle opposé. Ces microtubules non relié aux kinétochores sont les **microtubules polaires**. A la métaphase, les aster ont également grossi et touchent la membrane plasmique. Le fuseau de division est complet.

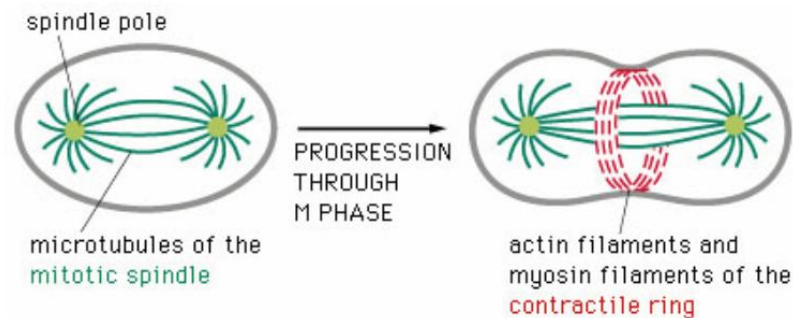
L'anaphase débute quand les protéines retenant les chromatides sœurs sont inactivées et celles-ci forment des chromosomes à part entière qui se déplacent vers les pôles de la cellule. Les chromosomes sont rembobinés par des microtubules qui raccourcissent aux pôles du fuseau. Cependant les kinétochores possèdent peut être des **protéines motrices** (dynéine ou kinésine qui déplace les chromosomes le long des microtubules vers le pôle le plus proche). **En même temps les microtubules raccourcissent en se dépolymérisant alors que les microtubules polaires se chevauchent** pendant la métaphase et durant l'anaphase la région du chevauchement est de moins en moins grande car des protéines motrices liées les font glisser les un sur les autres en **consommant de l'ATP** : Contribue à l'étirement de la cellule. *Simultanément les microtubules s'allongent au fur et à mesure que la tubuline s'ajoute.*



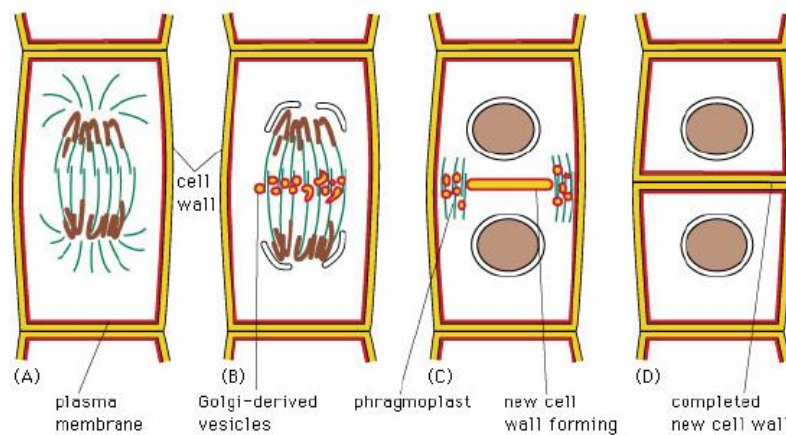
Les noyaux réapparaissent pendant la télophase, la cytokinèse s'amorce et *le fuseau de division fini par se défaire*.

La cytokinèse.

Dans les cellules animales : segmentation. Elle débute par l'apparition de sillon de division à l'endroit qui était occupé par la plaque équatoriale. Les asters semblent jouer un rôle. Sur la face cytoplasmique du sillon on y trouve un anneau contractile fait de microfilaments (actinique + myosine). Les organites ont évidemment été préalablement doublé. Juste avant la division, un des 2 centrioles (père) vient se placer un moment au mince pont reliant encore les 2 cellules avant de se replacer au pôle.



Dans les cellules végétales, une structure (plaque cellulaire) se constitue à l'équateur de la cellule mère. Elle provient de sécrétion golgienne qui fournit des matériaux nécessaires à la nouvelle paroi. En résultat, 2 cellules filles possèdent leur propre membrane plasmique. Dans l'intervalle, la plaque cellulaire a produit une nouvelle paroi entre les cellules filles en laissant des plasmodesmes ouverts par lesquels le RE passe d'une cellule à l'autre.



Exception : Chez certains organismes, la division du noyau (caryokinèse) n'est pas suivie de la cytokinèse (chez les Eumycètes) cela mène à la formation des coenocytes : masse cytoplasmique contenant plusieurs centaines de noyaux. Parfois l'ADN se réplique un certain nombre de fois dans un noyau sans qu'il n'y ait de caryokinèse ou cytokinèse (glande salivaire de la drosophile -> chromosome géant très utilisé en génétique).

Les phases de la mitose dans une cellule animale.

Phase G2 de l'interphase :

- Le noyau est entouré de l'enveloppe nucléaire et contient un ou plusieurs nucléoles.
- Deux centrosomes se forment à la suite de la réplication d'un centrosome unique.
- La réplication des chromosomes a déjà eu lieu durant la phase S, mais on ne peut les distinguer, ils ne se présentent pas encore sous la forme condensée.

Prophase :

- La cellule prend une forme sphérique par suite de la désorganisation de son cytosquelette.
- Les fibres de chromatine s'enroulent et se replient de façon à former des chromosomes visibles au microscope photonique.
- Dans le noyau, les nucléoles s'estompent petit à petit, jusqu'à disparaître.
- Chaque chromosome répliqué prend la forme de deux chromatides sœurs identiques réunies dans la région du centromère.
- Dans le cytoplasme, le fuseau de la division se constitue. Il se compose d'un assemblage de fibres du cytosquelette, les microtubules prennent l'aspect d'un fuseau et qui se prolongent entre les deux centrosomes. Les microtubules rayonnent des centrosomes en une formation étoilée appelée aster (étoile).
- Les centrosomes s'éloignent l'un de l'autre, apparemment propulsés à la surface du noyau par l'élongation à partir des pôles vers l'équateur de la cellule.

Prométaphase :

- L'enveloppe nucléaire achève sa fragmentation qui avait débuté en prophase.
- Les fibres du fuseau peuvent alors envahir le contenu du noyau et interagir avec les chromosomes qui n'ont pas cessé de se condenser.
- Les microtubules rayonnent de chaque centrosome vers le milieu de la cellule.
- Chacune des deux chromatides du chromosome possède une structure spécialisée appelée kinétochore, située dans la région du centromère.
- Certains des microtubules s'attachent aux kinétochores et deviennent des microtubules kinétochoriens pour amorcer le mouvement saccadé des chromosomes.
- Les microtubules polaires interagissent avec leur vis-à-vis pôle opposé.

Métaphase :

- La métaphase est la phase la plus longue de la mitose ; elle dure une vingtaine de minutes.
- Les centrosomes sont maintenant aux extrémités opposées de la cellule et les chromosomes s'alignent sur la plaque équatoriale qui constitue un plan imaginaire à égale distance des deux pôles du fuseau de division. Tous les centromères sont alignés dessus.

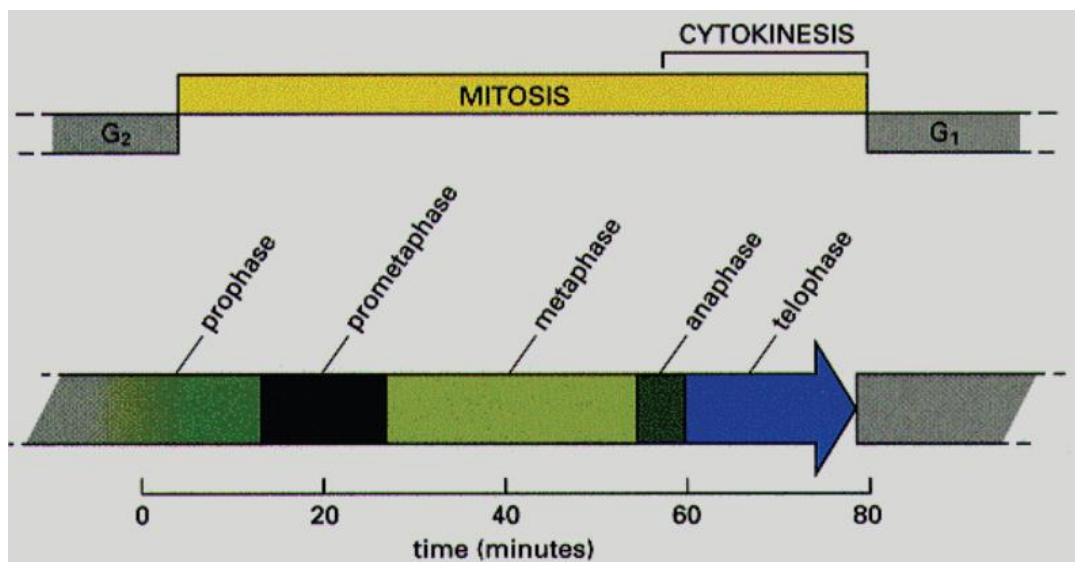
Anaphase :

- L'anaphase est la phase la plus courte de la mitose : elle ne dure que quelques minutes.
- Elle commence quand le centromère se sépare en deux, libérant les chromatides sœurs qui deviennent des chromosomes à part entière se dirigeant vers les pôles opposés à mesure que les microtubules kinétochoriens raccourcissent.
- Les microtubules kinétochoriens exercent une traction sur les centromères qui prennent les devants et traînent le reste du chromosome vers les pôles. En même temps, l'allongement des microtubules polaires éloigne les pôles l'un de l'autre.
- A la fin de l'anaphase, les deux pôles de la cellule possèdent des jeux équivalents et complets de chromosomes.

Télophase et cytokinèse :

- Des noyaux fils commencent à se former aux pôles et les enveloppes nucléaires se constituent à partir des fragments de l'enveloppe nucléaire de la cellule mère et portion de membrane fournies par le réseau intracellulaire de membranes. Les nucléoles réapparaissent.
- Les chromosomes commencent à perdre leur organisation spatiale compacte.

En générale la division du cytoplasme est déjà bien amorcée vers la fin de la télophase de sorte que deux cellules filles distinctes apparaissent peu de temps après la mitose. La formation d'un sillon de division est due à un étranglement (causé par des filaments d'actines) de la cellule mère qui la sépare en deux cellules filles.



La scissiparité.

La reproduction des Procaryotes fait appel à ce mode de division cellulaire. La plupart des gènes bactériens sont portés par un chromosome unique composé d'une molécule circulaire d'ADN associée à peu de protéines, comparativement aux Eucaryotes. Leur matériel génétique doit également être replié à l'intérieur de la cellule.

La réplication commence lorsque le chromosome bactérien commence à se répliquer dans une région appelée **origine de réplication** ce qui produit deux origines. A mesure que le chromosome se dédouble, une des origines se déplace rapidement vers l'extrémité opposée de la cellule. Pendant cette réplication du chromosome, la cellule s'allonge. Une fois que la réplication est achevée et que la taille de la bactérie a doublé, la membrane plasmique s'invagine et divise la cellule mère en deux cellules filles qui reçoivent chacune un génome complet.

Le mouvement de chromosomes bactériens rappelle le déplacement des centromères des centromères des cellules eucaryotes vers les pôles durant l'anaphase mais les bactéries ne possèdent ni fuseau de division, ni microtubules. Chez la plupart des bactéries, les deux origines de réplication se retrouvent aux extrémités opposées de la cellule ou dans une zone spécifique, où elles sont vraisemblablement ancrées par une ou plusieurs protéines qui ont des rôles importants.

Le mécanisme de régulation moléculaire.

La division cellulaire doit absolument se dérouler à un rythme approprié. Ses modalités varient suivant le type de cellule. Les cellules aux extrémités des rameaux et à la pointe des racines chez les végétaux se divisent fréquemment, de même que les cellules épithéliales humaines comme celles de l'intestin ou les cellules hépatiques. Seulement si les circonstances l'exigent, en cas de lésion ou lors de l'ablation chirurgicales d'une partie de l'organe, les cellules se divisent plus rapidement autrement il se peut qu'elles se divisent qu'une seule fois par année. Enfin, certaines cellules telles que les neurones, les cellules musculaires et les globules rouges ne se divisent pas chez l'adulte.

La mitose demeure quand même un processus très actif chez l'humain puisque environ 25 millions de cellules se divisent chaque seconde. On s'intéresse aux mécanismes régissant cette régulation pour comprendre le cycle normales mais également pour découvrir comment les cellules tumorales y échappent.

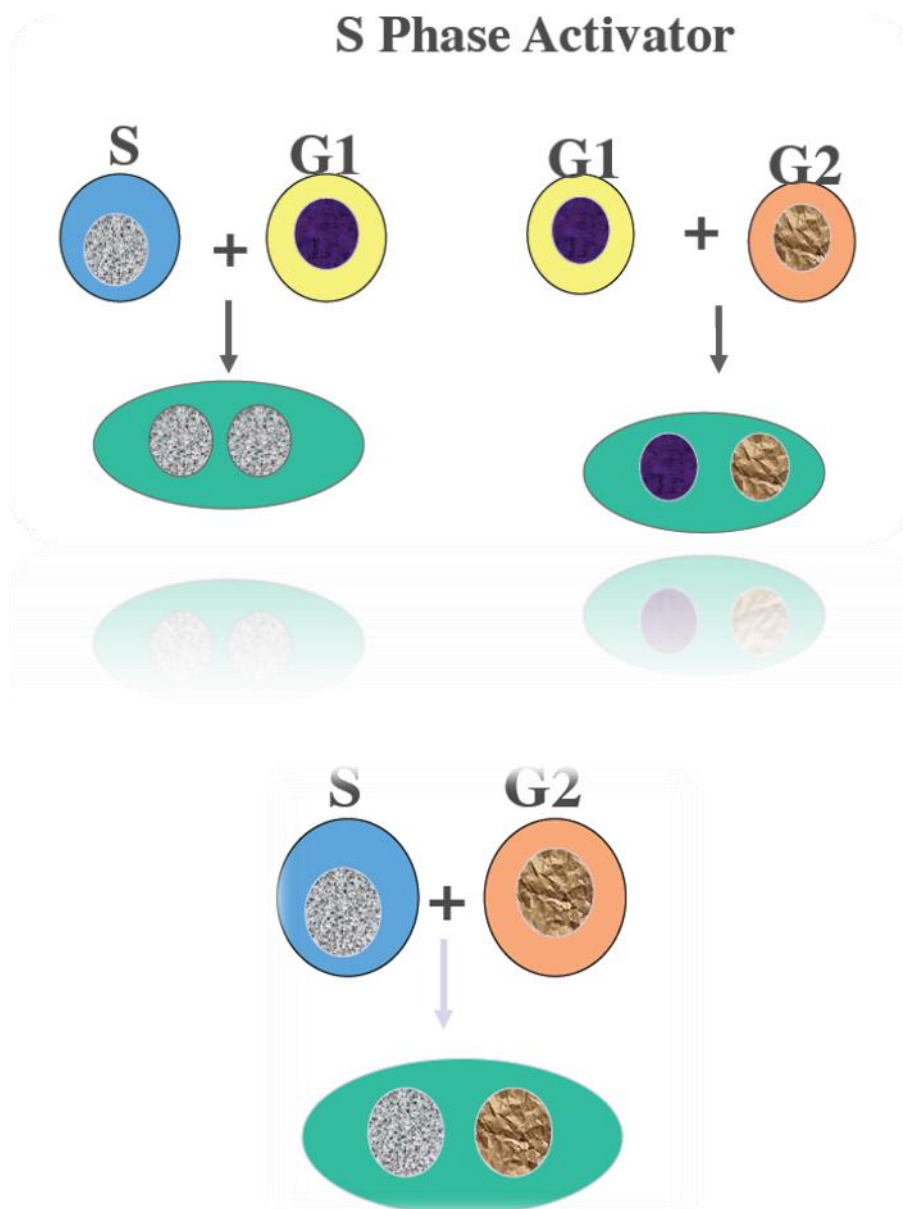
Les stimulus cytoplasmiques.

Au cours d'une expérience, deux cellules se trouvant dans différentes phases du cycle ont été fusionnées de façon à former une seule cellule munie de deux noyaux. On a relevé que quand l'une des cellules initiales était en phase S et l'autre en phase G1, le noyau en phase G1 entrait immédiatement en phase S comme si des substances chimiques présentes dans le cytoplasme de la cellule l'activaient.

De la même manière, si une cellule en voie de la mitose fusionne avec une autre cellule dans une autre phase y compris G1 (avec la condensation de l'ADN).

D'autres expériences au cours desquelles du cytoplasme d'une cellule en phase M était injecté dans une cellule en interphase ont aussi confirmé cette hypothèse.

Remarque : Par contre une cellule en phase G2 perd cette capacité d'influence chimique.



Le mécanisme de régulation du cycle cellulaire.

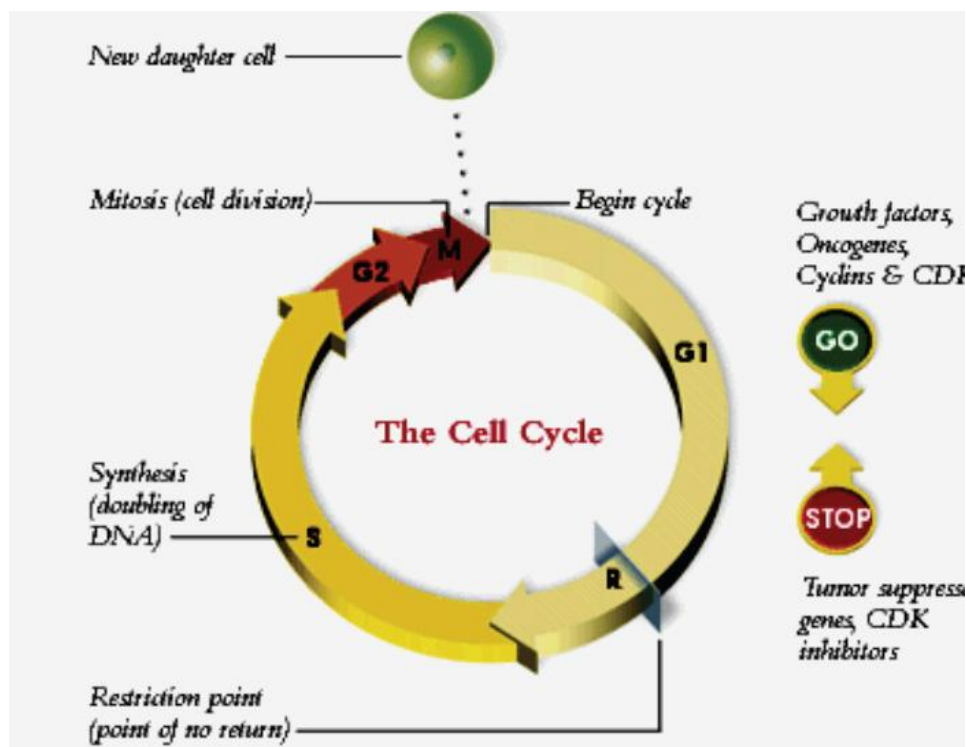
Ces expériences ainsi que bien d'autres ont montré qu'un mécanisme de régulation commande l'enchaînement des phases par l'intermédiaire de molécules qui de manière cyclique, déclenchent et coordonnent les événements clés du cycle.

Le fonctionnement est autonome de façon interne et externe à des points de contrôle bien précis. Un **point de contrôle** du cycle cellulaire représente un moment critique où un stimulus transmis à l'intérieur de la cellule qui dicte l'arrêt ou la poursuite du cycle.

Généralement, les cellules animales obéissent à des stimulus intrinsèques qui bloquent le cycle cellulaire aux points de contrôle jusqu'à ce que des stimulus de poursuite du cycle soient émis. La plupart des stimulus qui sont captés aux points de contrôle proviennent de mécanismes de veille cellulaire. Ils indiquent si les processus cellulaires cruciaux ont été réalisés correctement et ils décident en conséquence de la progression du cycle.

Point de contrôle G1 :

- Couramment appelé « point de restriction » joue souvent un rôle crucial. Toute anomalie (ADN mal répliqué, taille de la cellule insuffisante, etc.) est décelée à ce moment ce qui empêche la cellule d'entrer en phase S et de dupliquer son ADN.
- Lorsque l'ADN est endommagé, une protéine (la protéine p53 codée par un gène dont l'altération est très souvent impliquée dans la formation des tumeurs) peut déclencher les opérations nécessaires pour le réparer ou enclencher le processus de destruction de la cellule (apoptose).
- Si elle reçoit un stimulus de poursuite du cycle au point de contrôle G1 la cellule poursuit le cycle.
- Au point G1, une cellule peut également entrer dans un état de repos appelé phase G0.



Phase G0 :

- Comme nous l'avons mentionné précédemment, certaines cellules comme les neurones matures et les cellules musculaires, atteignent un stade où elles ne sont plus jamais censées se diviser.
- D'autres cellules, comme les cellules hépatiques, peuvent réintégrer le cycle cellulaire sous l'effet de stimulations environnementales, notamment la libération de facteurs de croissance à la suite d'une lésion.

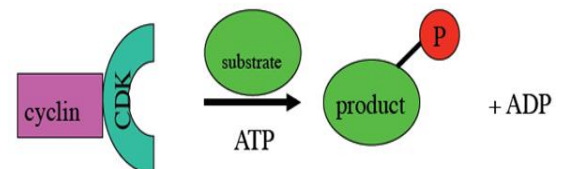
L'horloge du cycle cellulaire : les cyclines et les kinases cycline-dépendantes.

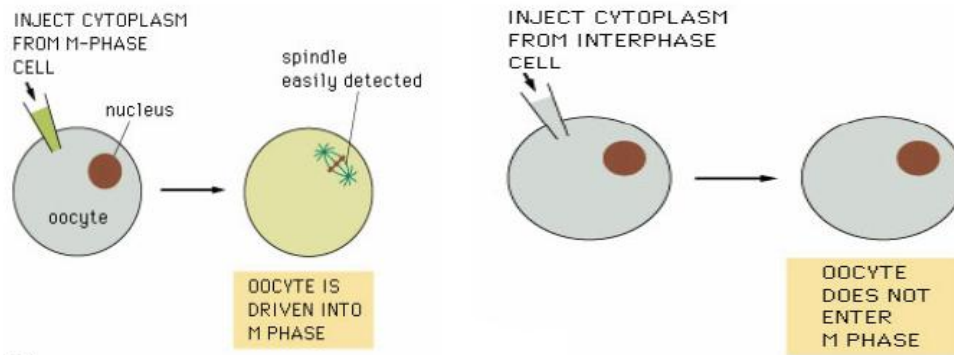
Les fluctuations rythmiques de la quantité et de l'activité des molécules régulatrices du cycle cellulaire contrôlent la vitesse de progression des phases. Deux types de protéines interviennent : les kinases et les cyclines.

Définition :

Les cyclines sont une famille de plusieurs protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire. Au moment d'agir pendant le cycle cellulaire d'une jeune cellule, les cyclines sont produites et interagissent avec leurs protéines kinases cycline-dépendantes (Cdk) spécifiques afin de les activer en formant des facteurs de promotion de la maturation, ce qui déclenchera la progression de la cellule vers l'interphase. Les niveaux des cyclines chutent ensuite entraînant l'inactivation des Cdk, ce qui déclenchera le processus de mitose puis finalement à l'aboutissement de la division de la cellule devenue mère en deux cellules filles. Le cycle recommence ensuite avec une remontée des niveaux de ces protéines dans les cellules filles, qui de par leurs variations suivant et régissant crucialement le cycle cellulaire ont été appelées cyclines.

- Les protéines **kinases** sont des enzymes qui activent ou inhibent les cyclines par **phosphorylation** : la phosphorylation se fait par transfert du phosphate-γ de l'ATP vers le substrat. L'ADP résultant et le substrat phosphorylé sont ensuite relâchés.
- Des protéines kinases spécifiques amorcent la poursuite du cycle au point de contrôle G1 et G2. Les kinases régulatrices ont une concentration constante dans une cellule en croissance et sont la plupart du temps inactive.
- Pour devenir active, elles doivent se lier à de la cycline (fluctuation en cycle de sa concentration cellulaire). Donc ces kinases sont appelées **kinases cycline-dépendantes = Cdk**. Leur activité varie suivant l'augmentation ou la diminution de la concentration de leur cycline associée.
- Le **MPF** (*maturation-promoting factor*) est le premier complexe cycline-Cdk découvert. C'est un facteur qui provoque la maturation mais il peut aussi être considéré comme un facteur qui amorce la mitose puisqu'il la déclenche au point de restriction G2. Quand la cycline accumulée durant la phase G2 s'associe avec des molécules de Cdk, le complexe MPF qui en résulte active la phase M en phosphorylant une variété de protéines.



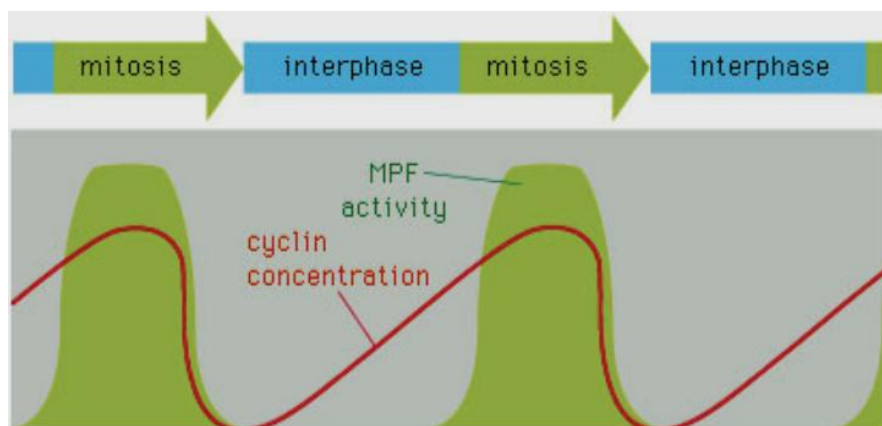


MPF = M Phase Promoting Factor

Le MPF agit de manière **directe** en tant que kinase et **indirecte** en tant qu'activateur d'autres kinases. Par exemple, il amorce la phosphorylation de diverses protéines de la lamina nucléaire ce qui favorise la fragmentation de l'enveloppe nucléaire et on croit qu'il contribue aux événements qui amorcent la condensation du chromosome et la formation du fuseau de division durant la prophase.

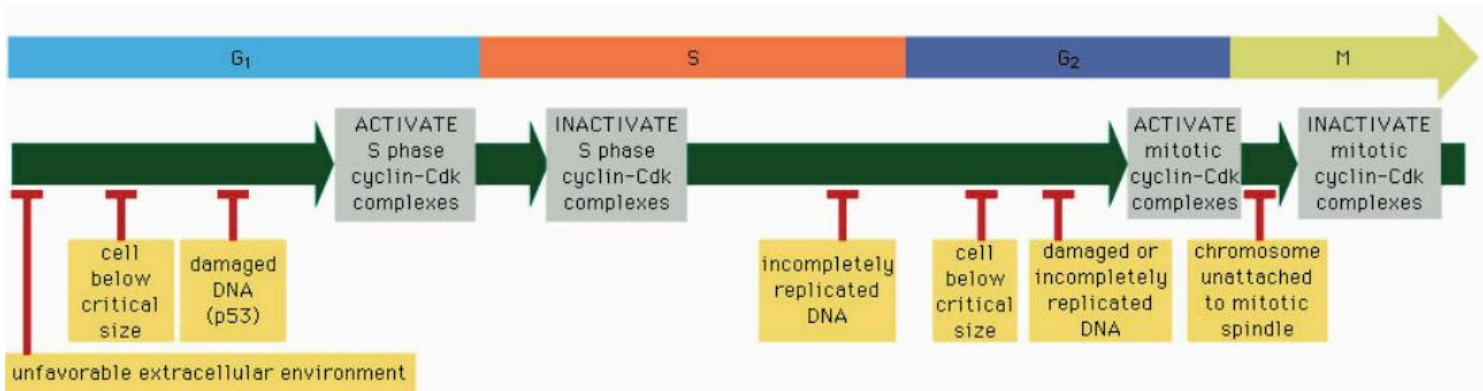
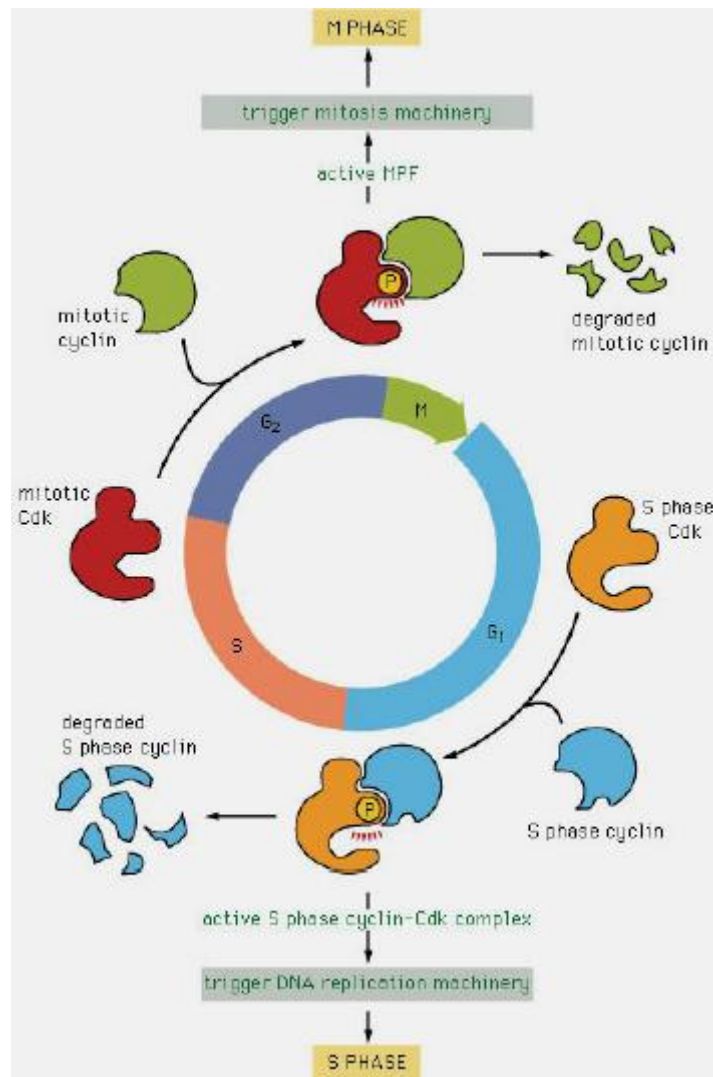
Durant l'anaphase, le MPF s'inactive lui-même en activant un complexe enzymatique qui dégrade sa cycline. Quant à la partie Cdk du MPF, elle demeure dans la cellule sous une forme inactive, et ce, jusqu'à sa prochaine liaison avec des molécules de cycline nouvellement synthétisées (durant les phases S et G2).

- De récentes découvertes laissent croire qu'au moins 3 kinases cycline-dépendantes et plusieurs cyclines jouent un rôle en G1. Il semble donc que toutes les phases du cycle cellulaire soient régies par les activités cycliques de divers complexe cycline-Cdk.
- D'autres découvertes ont aussi montré que la fonction spécifique de ces complexes dépend en grande partie de leur localisation dans la cellule : un complexe cytoplasmique qui déclenche normalement la phase M peut être amené à provoquer la phase S s'il est injecté dans le noyau.



Résumé :

- 1) La synthèse de la cycline commence vers la fin de la phase S et se poursuit pendant la phase G2. Comme elle est protégée de la dégradation à ce stade, elle s'accumule.
- 2) Les molécules de cycline accumulées s'associent avec des molécules de Cdk, ce qui forme suffisamment de molécules de MPF au point de contrôle G2 pour amorcer la mitose.
- 3) Le MPF déclenche la mitose en phosphorylant diverses protéines et son activité atteint son maximum durant la métaphase.
- 4) Durant l'anaphase, la portion cycline du MPF se dégrade ce qui met fin à la phase M et la cellule entre en phase G1.
- 5) Durant la phase G1, les conditions intracellulaires favorisent la dégradation de la cycline, et la portion Cdk du MPF est recyclée.

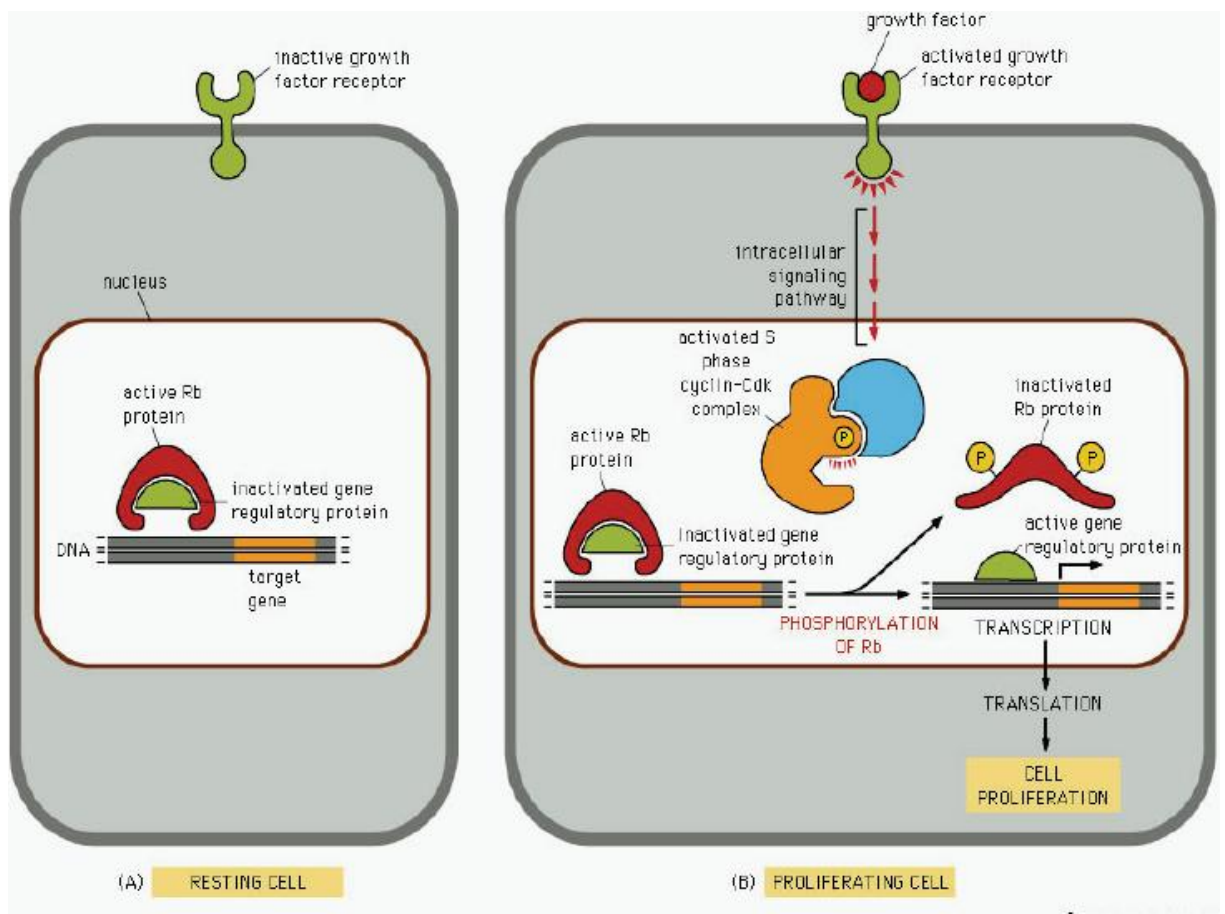


Inhibition de Rb (phosphorylation) par les Cdk :

La **protéine du rétinoblastome** (pRb) est une protéine de séquestration qui exerce un contrôle négatif du cycle cellulaire. Cette fonction est essentielle dans les organismes pluricellulaires pour éviter la formation de tumeurs malignes qui mettraient en péril l'organisme, ce qui permet de qualifier cette protéine de « suppresseur de tumeur ».

Ce « frein » moléculaire est essentiel, car sans lui, la cellule serait toujours en division cellulaire. Dans la majorité des cellules somatiques d'un organisme adulte, pRB n'est pas phosphorylée, car les cellules de l'organisme adulte n'ont presque jamais besoin de se diviser. pRB n'étant pas phosphorylée, la libération du complexe est inhibée. Cette inhibition stoppe le cycle cellulaire en phase G1. **Lorsque la cellule est en division active, des complexes cycline/CDK (cyclin dépendant kinases) viennent phosphoryler pRB**, ce qui amène un changement de conformation protéique permettant le relâchement du complexe. Par la suite, un facteur de transcription libre peut aller transcrire d'autres gènes responsables de l'avancement subséquent du cycle cellulaire à la phase S.

Cependant, il peut aussi y avoir **une régulation négative de pRB**. En effet, s'il y a des dommages à l'ADN lorsque la cellule veut entrer en mitose, la protéine **p53** se trouve phosphorylée et induit la production de protéine **p21** qui se lie aux complexes cycline/CDK de la phase G1, inhibant ainsi leur **activité kinase pour pRB**.

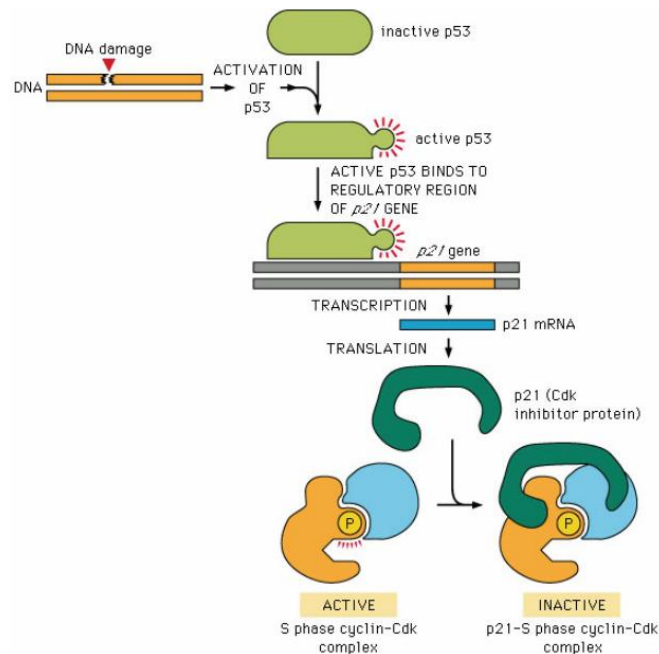


P53 et l'activation de Rb par le gène P21 qui inhibe les Cdk :

Dans une cellule normale, en l'absence de tout stress, il n'y a que très peu de p53 car celle-ci n'est pas nécessaire au fonctionnement de la cellule. Cette absence de p53 est due à l'enzyme mdm2, une *E3 ubiquitine ligase*, qui en se fixant sur p53, induit sa destruction. Lorsque la cellule se trouve en situation de **stress**, l'association entre p53 et mdm2 est abolie ce qui conduit à une **augmentation de la quantité de p53** dans la cellule. Cette première phase est nommée « *phase d'activation* ». De nombreux types de stress sont capables d'activer la p53 comme les lésions de l'ADN, les défauts de division ou de métabolisme cellulaire.

Dans un second temps, la p53 va subir de nombreuses modifications post traductionnelles qui vont permettre d'activer sa fonction de facteur de transcription. Cette phase est nommée « *phase de modification* »

Dans un troisième temps « *phase de réponse* », la p53 activera la transcription d'un grand nombre de gènes. L'ensemble de ce programme pourra conduire à deux résultats, **soit l'arrêt du cycle cellulaire soit l'apoptose**.



L'arrêt du cycle cellulaire permet à la cellule de stimuler ses mécanismes de **réparation** (dont certains sont directement activés par p53). Lorsque la réparation est effectuée, le taux de p53 retourne à la normale et le cycle cellulaire reprend. Dans d'autre cas, quand les dommages que la cellule a subi ne peuvent pas être réparés, la cellule décide de **se suicider** par un mécanisme biologique connu sous le nom d'apoptose ce qui conduit donc à l'élimination de la cellule endommagée. Ce mécanisme apoptotique est directement contrôlé par p53. Un des rôles de p53 est d'activer, entre autres, l'expression du gène de **Bax** (pro-apoptotique). Bax, en se dimérisant, va perforer la membrane mitochondriale et permettre au **cytochrome C de sortir**. La sortie de cytochrome C de la mitochondrie vers le cytosol est un évènement central dans le processus apoptotique intrinsèque. À l'heure actuelle, on ne sait pas pourquoi ni comment certaines cellules s'orientent vers un programme apoptotique ou un arrêt du cycle cellulaire.

La protéine p53 est donc une molécule indispensable au maintien de l'intégrité de la cellule et de ses composants. Si on élimine artificiellement la p53, la cellule ne peut plus répondre à l'ensemble des stress et aucun arrêt du cycle cellulaire ou apoptose n'est observé.

- ⇒ En résumé, Rb stoppe le cycle et en cas de lésion, l'affinité de P53 pour le mdm2 (ubiquitine) diminue, donc P53 (lié au gène P21) augmente et est activé. P21 va être synthétisé et peut se lier au complexe Cdk pour l'inhiber qui normalement est sensé phosphoryler Rb pour continuer le cycle. Rb n'est plus phosphorylé et le cycle s'arrête.

Les proto-oncogènes et les oncogènes.

Plusieurs protéines interviennent au niveau du contrôle du cycle cellulaire. On a identifié environ 70 gènes qui codent pour ces protéines régulatrices du cycle cellulaire.

Ces protéines qui interviennent au niveau du contrôle physiologique du cycle cellulaire sont connues comme des **proto-oncogènes** et la mutation qui a pour origine les rayonnements ionisants peut transformer les **proto-oncogènes en oncogènes** capables de produire des tumeurs et éventuellement des cancers « maladie qui concerne le cycle cellulaire » qui échappent aux points de contrôle qui sont présents dans le cycle cellulaire.

Anti-oncogènes :

Gènes suppresseurs de tumeurs, capables d'inhiber la prolifération de cellules. Ce n'est pas seulement le fait d'avoir un oncogène qui peut occasionner une tumeur. La perte d'anti-oncogène peut aussi en être responsable (Exemple d'un anti-oncogène : la protéine p-53).

Les stimulus internes et externes aux point de contrôle : des messages d'arrêt et de démarrage.

Par exemple, on sait qu'en général des Cdk actives phosphorylent des substrats protéiques influant sur certaines phases du cycle cellulaire. Cependant, les scientifiques ignorent encore la fonction des Cdk dans de nombreux cas. On sait toutefois identifier certaines étapes des voies de communication qui transmettent l'information à la machinerie du cycle cellulaire. On trouve un exemple de **stimulus interne** au point de contrôle de la phase M. L'anaphase, l'étape de la séparation des chromatides sœurs, ne débute pas avant que tous les chromosomes ne soient retenus par des fibres du fuseau de division et adéquatement alignés sur la plaque équatoriale et les **kinétochores qui ne sont pas encore attachés à des microtubules du fuseau envoient un signal moléculaire qui fait que les chromatides sœur restent ensemble**, ce qui retarde l'anaphase.

- ⇒ Ce mécanisme fait en sorte que les cellules filles n'ont pas de chromosomes manquants ou surnuméraires.
- Facteur physicochimique : Les cellules ne se divisent pas s'il manque un nutriment essentiel dans leur milieu de culture. Ainsi, certaines cellules ne se divisent que si elles sont en présence de facteurs de croissance bien précis, même quand toutes les autres conditions sont favorables.

Hormones et facteurs de croissance.

Hormones :

Les hormones agissent sur des tissus cibles qui ont des récepteurs spécifiques à l'hormone.

⇒ Par exemple, la production de la FSH et de LH par l'anté-hypophyse suite à la stimulation par les gonadolibérines (GnRH) fait de sorte que la FSH agit sur les cellules de Sertoli et que la LH sur les cellules de Leydig. Cela veut dire que les cellules de Sertoli ont des récepteurs à la FSH et que les cellules de Leydig ont des récepteurs à la LH.

Les hormones agissent sur de grandes distances.

⇒ Par exemple, la distance importante qui existe entre l'étage hypothalamo hypophysaire et les gonades. La circulation sanguine intervient dans le transport de ces hormones.

Facteurs de croissance :

Les facteurs de croissances ont un mécanisme fort similaire aux hormones du fait que les cellules ont également des récepteurs membranaires à ces facteurs de croissance, mais ils agissent quand même sur de petites distances.

Exemple du PDGF- platelet derived growth factor

Le facteur de croissance dérivé des plaquettes est le **PDGF**. Il est produit par les cellules sanguines « plaquettes » et des fibroblastes « cellules du tissu conjonctif » mis en culture ont besoin de ce facteur de croissance pour se diviser. Leur membrane plasmique possède des récepteurs à domaine tyrosine kinase qui servent à cette fin.

Lorsqu'elles se lient à ces récepteurs, des molécules du facteur de croissance dérivé des plaquettes activent une voie de transduction qui permet aux cellules de franchir le point de contrôle G1 et de se diviser. Ce contrôle se réalise non seulement dans des conditions artificielles mais aussi in vivo.

Ainsi, les plaquettes se fragmentent et libèrent le facteur de croissance aux environs de la lésion. La division des fibroblastes se trouve stimulée dans la région et favorise la cicatrisation.

⇒ Un des buts visés est celui notamment d'activer les Cdk qui phosphorylent la protéine Rb.

Il existe au moins une cinquantaine de facteurs de croissance qui peuvent déclencher la division cellulaire et on croit que divers types de cellules réagissent à un facteur de croissance spécifique ou à une combinaison de ces facteurs.

- La protéine E7 a beaucoup d'affinité pour la p53 et l'inhibe.
- La protéine BCL-2 s'oppose à l'apoptose (anti-apoptotique).
- La protéine P21 inhibe le cycle cellulaire.

Notion de l'adhérence cellulaire.

Le contact physique entre les cellules exercent également une influence. Lorsque a population de cellule atteint une certaine densité, il semble que la quantité de facteurs de croissance et de nutriments essentiels ne suffise plus à alimenter la croissance de cette population.

De plus, la plupart des cellules animales en division ont besoin d'avoir un **point d'ancrage** : adhérer à un substrat qu'il s'agisse de l'intérieur d'un récipient de culture ou de la matrice extracellulaire d'un tissu. Des protéines membranaires et des éléments du cytosquelette jouent donc ce rôle. Tout de même, les cellules doivent aussi se libérer du support au moment de la cytotérièse.

⇒ Les cellules cancéreuses ont une faible adhérence. Cela nous démontre qu'elles ont une dépendance d'ancrage plus faible. Ainsi, leur prolifération anarchique est plus rapide qu'une prolifération physiologique.

Ce qu'il faut retenir dans ce cours.

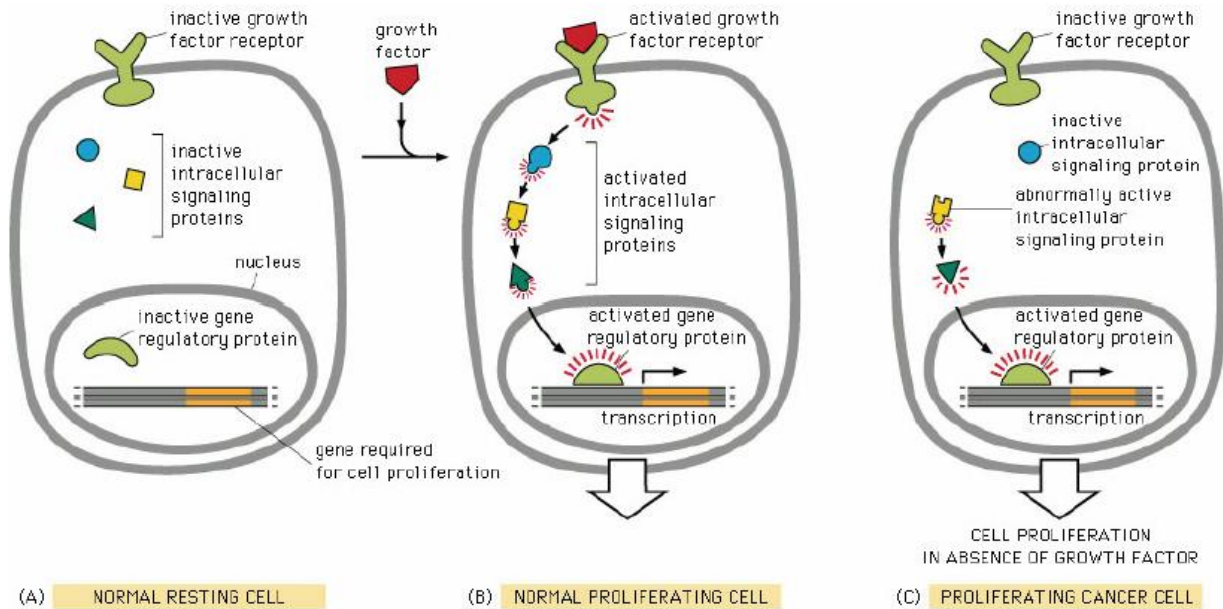
- Le cycle cellulaire qui est caractéristique de la cellule eucaryote.
- Les protéines régulatrices proto-oncogènes interviennent au niveau de la régulation physiologique.
- Les mutations peuvent intervenir et transformer les proto-oncogènes en oncogènes.
- Le point de restriction R est en G1.
- L'existence d'un facteur activateur de la phase S (qui se perd en G2) et M (à la fin de G2).
- Le mode d'action de la protéine Rb et de la protéine p-53 comme les anti-oncogènes
- Le rôle des hormones et les facteurs de croissance.
- La dépendance d'ancrage

Les cellules tumorales échappent à la régulation du cycle cellulaire.

Elles n'obéissent pas aux mécanismes de régulation du cycle cellulaire. Elles se divisent d'une manière excessive et anarchique en envahissant d'autres tissus. Si on ne les détruit pas, elles peuvent tuer l'organisme.

Les stimulations qui font normalement cesser la croissance n'ont aucun effet sur elles. Par exemple, elles sont **insensibles à l'inhibition de contact**, elles continuent de se multiplier, même en l'absence de facteurs de croissance. Ce comportement pourrait s'expliquer par le fait qu'elles ne **requièrent pas de facteurs de croissance** dans leur milieu de culture pour croître et se diviser ou il est possible qu'elles produisent elles-mêmes le facteur de croissance dont elles ont besoin ou qu'elles présentent une défaillance dans la voie de transduction. Le cycle peut aussi être tout simplement déficient.

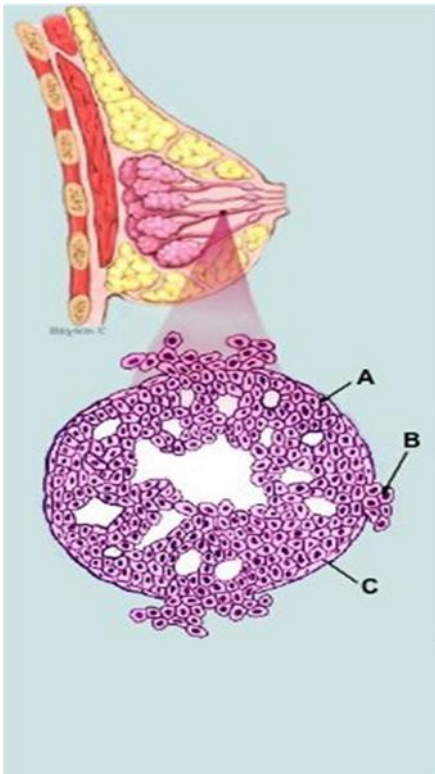
Les cellules d'une tumeur maligne constituent une masse exempte de capsule et ont une croissance très rapide. Quelques cellules cancéreuses peuvent alors se séparer de la tumeur primitive, pénétrer dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques puis atteindre d'autres parties de l'organisme, où elles peuvent proliférer et former une nouvelle tumeur « **métastase** ».



→ Dans une cellule cancéreuse, la transcription se fait même s'il n'y a pas de signalisation extra-cellulaire. Le signal intracellulaire est pathologiquement actif.

Exemples des cancers :

CANCER DU SEIN



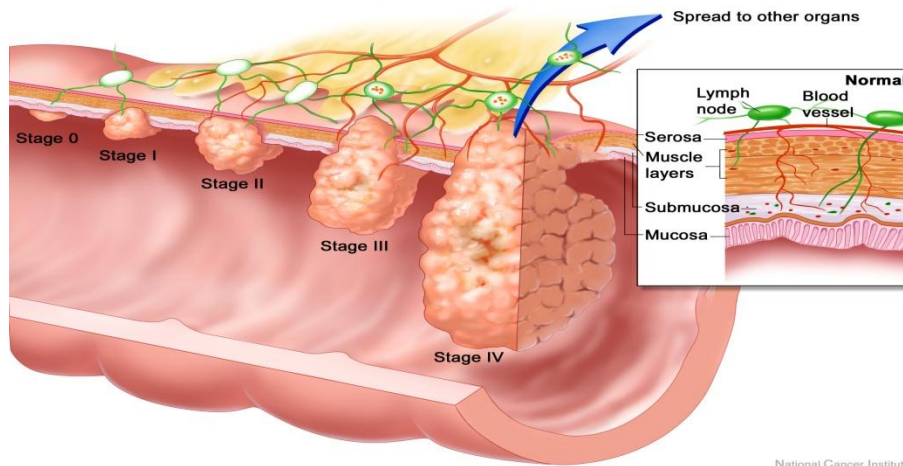
Les canaux galactophores qui sont au nombre de 30 constituent le point de départ.

Une modification génétique ou épigénétique cause un surplus de cellules. C'est ce qu'on appelle un cancer in situ. Le diagnostic doit être fait très tôt par une mammographie de dépistage.

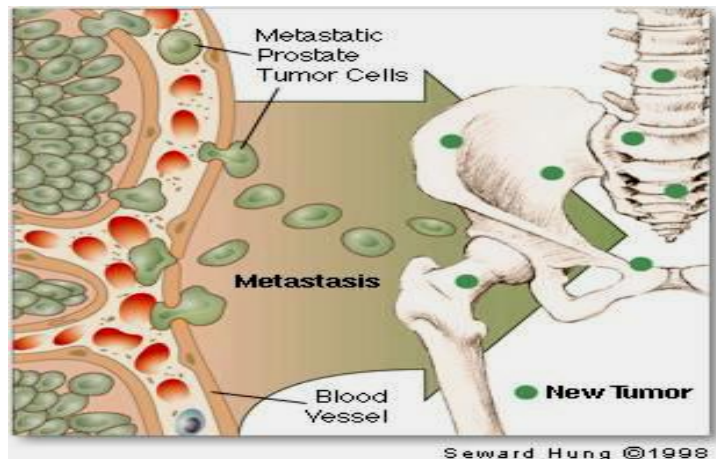
Ce surplus de cellules est parfois palpable.

La désobéissance de l'intégrité territoriale commence par une nouvelle modification épigénétique. Ces cellules commencent à s'accumuler au niveau de ganglions lymphatiques. Les métastases s'établissent parfois à des endroits qu'on n'attend pas. On peut trouver des métastases osseuses au niveau du sein.

CANCER DU COLON



Il s'agit d'un cancer à plusieurs étapes. Les ganglions lymphatiques sont atteints en premiers. Au niveau du dernier stage, les cellules cancéreuses désobéissent totalement les lois de l'intégrité territoriale et se propagent vers d'autres organes pour provoquer des métastases.



Cela peut causer une ostéolyse : fracture spontanée.

Alimentation et cancer :

L'alimentation a une influence capitale sur l'apparition des cancers. 50% des cancers du sein est à cause d'un déficit nutritionnel.

Une carence en sélénium est responsable du cancer de la **prostate**. A titre de rappel, nous mentionneront que le sélénium est le cofacteur de la GPX qui **empêche la réaction de Fenton est qui nous protège des radicaux libres**.

⇒ Rappel : La réaction de Fenton nécessite la présence du fer (femmes sont épargnées de la réaction de Fenton même si elles sont carencées en sélénium).