

Le cycle cellulaire

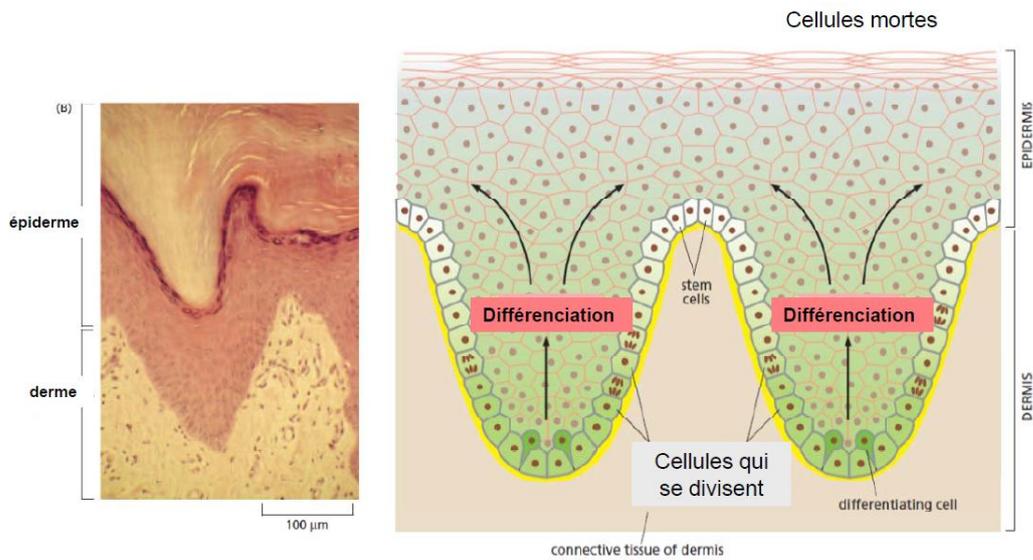
Equilibre prolifération / mort cellulaire

Il existe chez les organismes eucaryotes multicellulaires un équilibre entre prolifération et mort cellulaire qui est nécessaire à l'homéostasie des tissus.

Un déséquilibre dans un sens ou dans l'autre entraîne un état pathologique

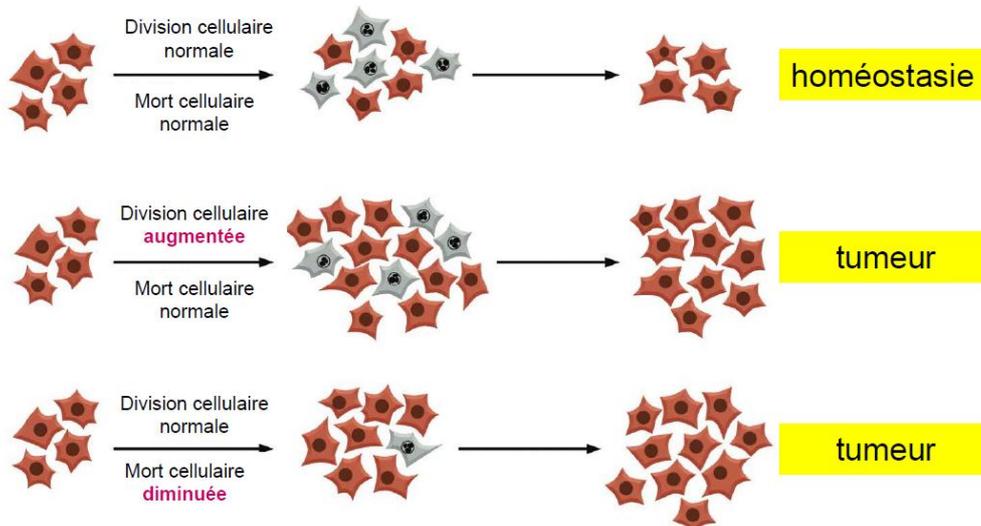
Exemple de l'épiderme (peau)

Equilibre entre division cellulaire (bas) et mort cellulaire (haut)



Exemple de déséquilibre : le cancer

La prolifération cellulaire est souvent la 1^{ère} étape du mécanisme de la cancérogenèse



Prolifération cellulaire

Quelques définitions

La prolifération cellulaire est liée à la division cellulaire

Division cellulaire

Mécanisme par lequel une cellule mère donne naissance à deux cellules filles de génome identique.

Cycle cellulaire

Ensemble des mécanismes moléculaires qui contrôlent la division cellulaire

Série d'étapes ordonnées permettant à la cellule de dupliquer son contenu (ADN, organites) puis de le diviser en 2 (cellules filles).

Attention : la mitose ne constitue qu'une étape de la division cellulaire

Mécanismes fondamentaux du cycle cellulaire

Ils sont **très conservés** au cours de l'évolution : opèrent de la même manière chez tous les eucaryotes (levure, plantes, mammifères...)

Rôles du cycle cellulaire

Chez les eucaryotes, il régule la croissance cellulaire (taille des cellules) et le nombre de cellules.

Dans des organismes unicellulaires (levure), il permet l'adaptation à l'environnement.

Dans des organismes multicellulaires, il permet un **équilibre** entre les différentes populations cellulaires.

Il est en étroite relation avec la **mort cellulaire** (apoptose...)

Il a une importance pour la morphogenèse, le renouvellement des tissus, la croissance physiologique, la réparation tissulaire, ...

Dans l'organisme humain, les populations cellulaires se divisent à des rythmes très variables

- Renouvellement des cellules des cryptes intestinales tous les 3 jours
- Cellules endothéliales bordant les vaisseaux = ½ vie de plusieurs années
- Certaines cellules du système nerveux central ne se divisent plus

La durée du cycle cellulaire varie également selon le type de cellule

- Levure : 20 min
- Embryon : 3h
- Fibroblastes : 24h

Le cycle cellulaire est **précisément régulé** par l'**environnement cellulaire** : présence de signaux prolifératifs (+) ou antiprolifératifs (-)

Il existe des **systèmes de contrôle** à différents niveaux du cycle cellulaire

- ⇒ Permet de stopper le cycle en cas d'anomalies détectées empêchant ainsi une prolifération anarchique des cellules (ex: cancer)

Les différentes phases du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est une série d'étapes ordonnées

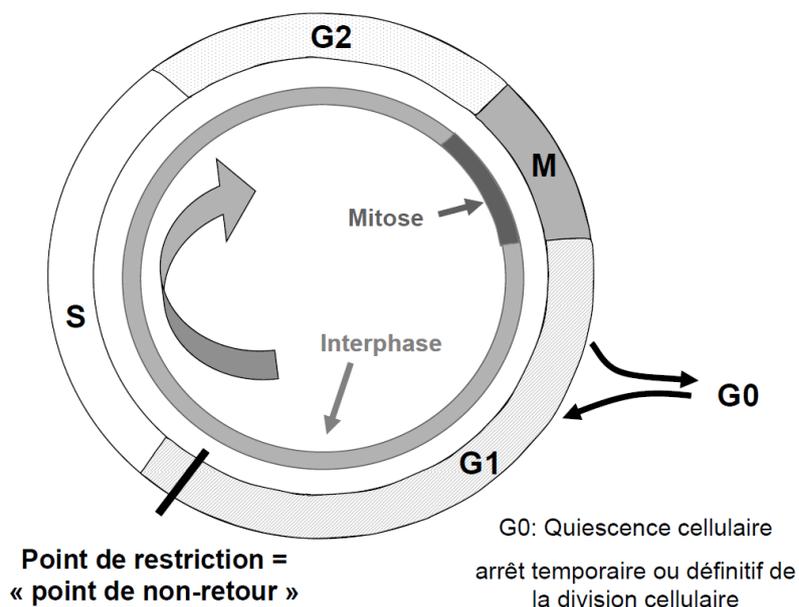
- ⇒ Ordre précis des étapes
- ⇒ Une étape ne peut pas avoir lieu si la précédente ne s'est pas correctement déroulée

On décrit **2 grandes phases** du cycle cellulaire :

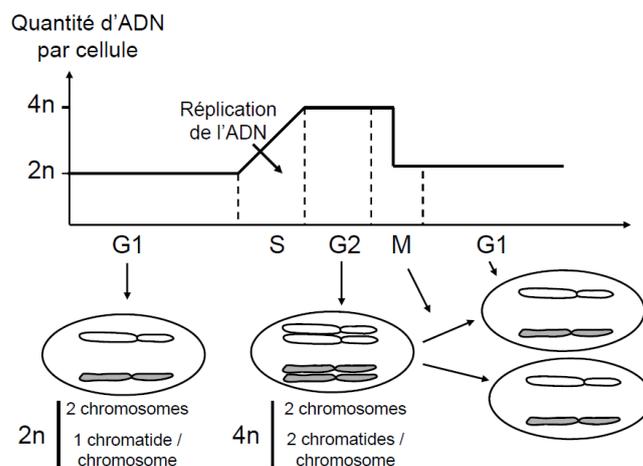
- **La mitose** : représente 5% de la durée du cycle
- **L'interphase** : représente 95% de la durée du cycle

L'interphase est subdivisée en 3 phases: G1 / S / G2

S = phase où l'ADN cellulaire est répliqué (S: synthèse)



Contenu en ADN par cellule au cours du cycle cellulaire



- **La mitose (phase M)**

Phase de division cellulaire

Durée courte (5% du cycle - 30 minutes à 1-2 heures)

Comportement des chromosomes définit 4 phases : prophase, métaphase, anaphase, télophase

Puis cytotélerèse : 2 cellules filles génétiquement identiques

Il existe des points de contrôle au cours de la mitose

- **L'interphase**

L'interphase prépare la cellule à la division par mitose

Durée très variable d'un type cellulaire à l'autre : **dépend de la phase G1**

Elle correspond, en général, à la **plus grande partie du cycle** : 90-95% de la durée totale du cycle

L'interphase est composée de 3 phases : G1, S, G2

- **Phase S** : synthèse (réplication) de l'ADN
- **Phases G** (G = Gap-intervalle) : Phases G1 et G2

Les phases G permettent à la cellule

- ⇒ De croître, de se préparer à la réplication de l'ADN (G1) et à la mitose (G2)
- ⇒ De détecter des signaux intra et extracellulaires : conditions optimales pour la division ?
Phases de décision / contrôles

- **La phase S** : Synthèse de l'ADN (réplication)

Durée : environ 5-10 % de la durée totale du cycle

Réplication de l'ADN : contenu en ADN $2n \rightarrow 4n$ (chromatides x2)

Transcription active (synthèse des histones)

Mise en évidence de la phase S par incorporation d'analogues des bases :

- Thymidine H^3 tritiée
- BrdU = Bromodésoxyuridine (analogue de la thymidine)

La phase G1

Phase de décision : entrée ou sortie du cycle cellulaire

Prépare la phase S

Phase de croissance : synthèse d'ARNm, ARNt, protéines...

⇒ La cellule augmente de volume

Sa **durée varie selon le type cellulaire** (~70% du cycle cellulaire)

Elle est **dépendante de l'environnement** (facteurs de croissance, cellules voisines...)

Au delà du **Point de restriction**, le Passage G1 – S est irréversible

La phase G2

Phase courte, parfois inexistante

Survient après la phase S

Contenu en ADN : 4n

Prépare la mitose (synthèse de nombreux facteurs dont des facteurs de condensation des chromosomes)

La Phase G0

Les cellules quittent le cycle cellulaire et arrêtent de se diviser : Phase de quiescence

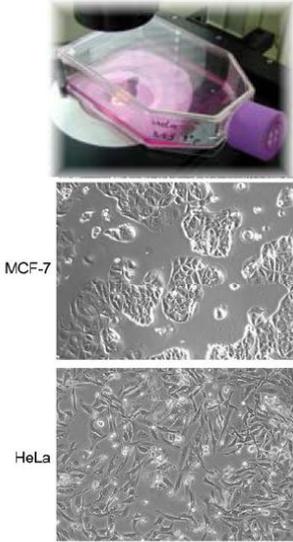
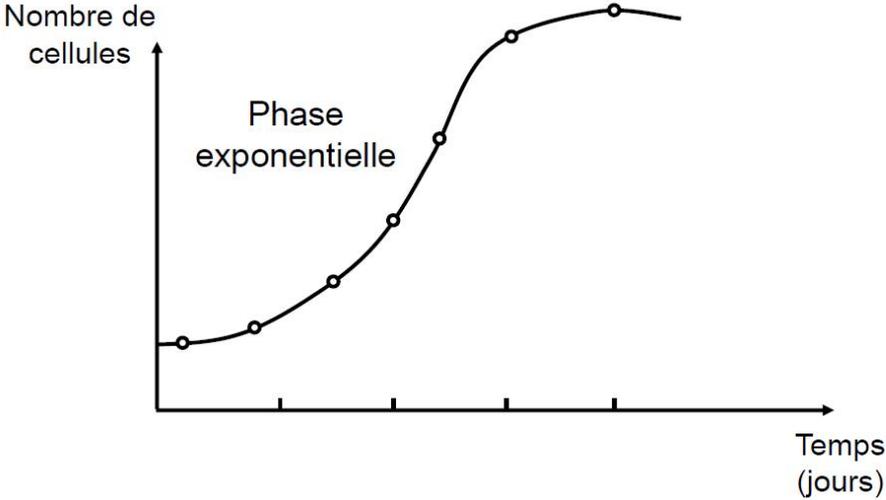
Durée variable : jours, semaines, définitif...

Par exemple:

- Hépatocytes : arrêt temporaire de la prolifération cellulaire
- Neurones : arrêt définitif de la prolifération cellulaire (?)

Etude de la prolifération cellulaire

Exemple de courbe de prolifération cellulaire, *in vitro*



Mesure de l'incorporation d'analogues de bases, tests métaboliques...

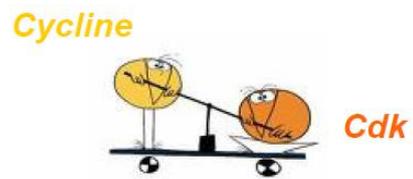
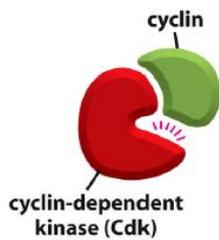
Les effecteurs du cycle cellulaire

Les complexes Cyclines – Cdk

La progression du cycle cellulaire est assurée par des complexes cyclines / Cdk agissant dans le noyau.

Ils sont composés de 2 sous-unités:

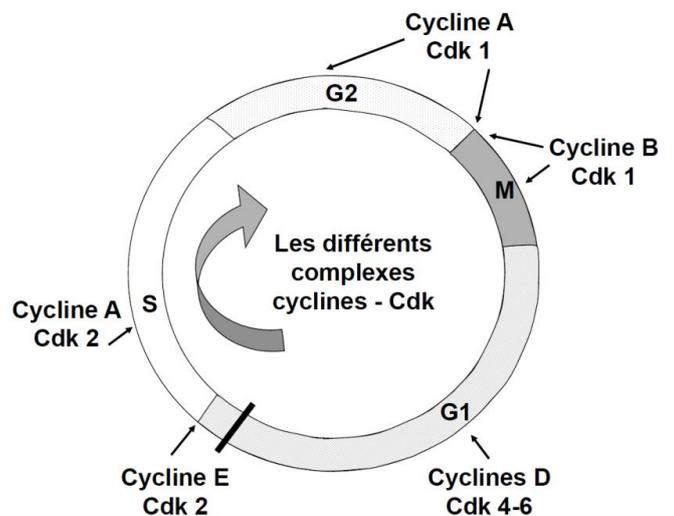
- Une **sous-unité activatrice** : la cycline
- Une **sous-unité catalytique** : Cdk (« Cyclin dependent kinase »)
Activité Kinase (Sérine / Thréonine kinase)



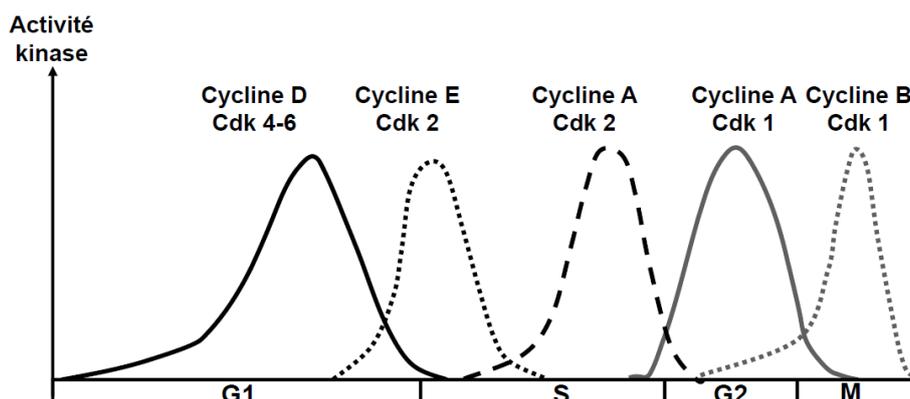
Ces différents complexes Cycline / Cdk agissent à différentes phases du cycle cellulaire.

Une même cycline peut activer plusieurs Cdk.

Des cyclines différentes peuvent activer la même Cdk.



Ces complexes ont une **activité kinase cyclique** au cours du cycle cellulaire.



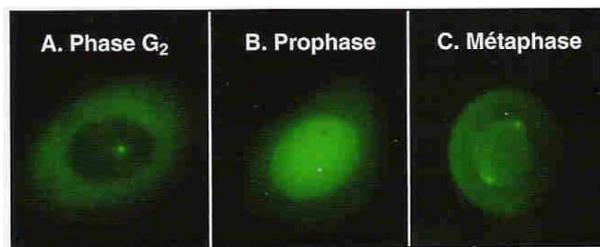
La concentration des **Cdk** dans le noyau ne varie pas mais la concentration des **cyclines** dans le noyau varie de manière cyclique au cours du cycle cellulaire.

La concentration des cyclines est régulée par :

- **Leur synthèse**
- **Leur dégradation** : rôle clé dans le contrôle du cycle cellulaire
- **Leur localisation** dans la cellule (noyau / cytoplasme)

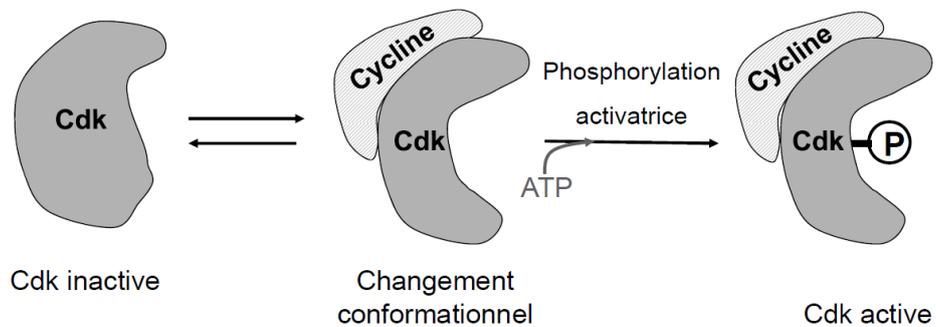
Exemple de régulation de la concentration des cyclines dans le noyau

Passage de la cycline B du cytoplasme dans le noyau juste avant la mitose (M)



Rôle des cyclines

- ⇒ Activer les Cdk
- ⇒ Assurer la spécificité de substrat des Cdk



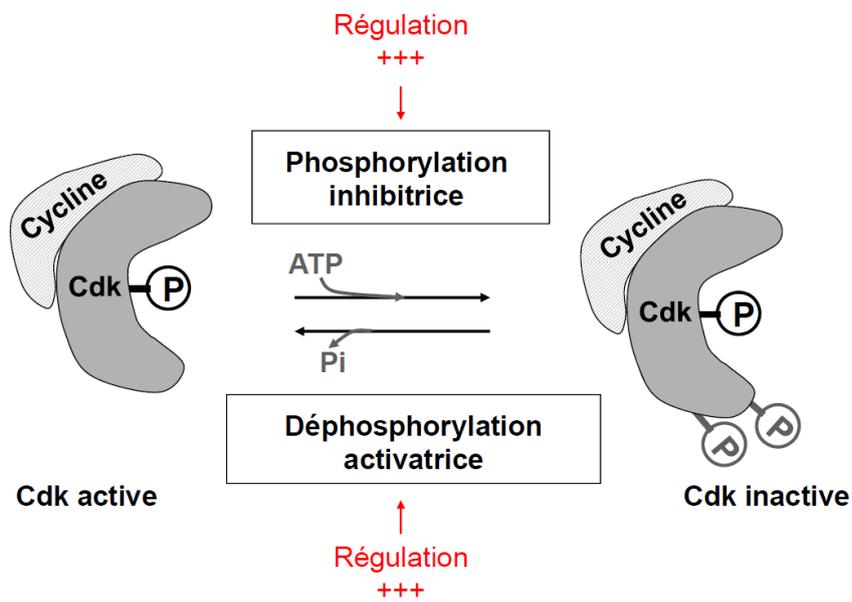
Les Cdks

L'activité kinase des Cdks est régulée de manière complexe.

La concentration des Cdk **ne varie pas au cours du cycle cellulaire**, mais leur activité est régulée :

- Par **liaison aux cyclines** (activation)
- Par **phosphorylation** / déphosphorylation sous l'effet de kinases et de phosphatases
- Par **interaction avec des inhibiteurs** : les CKI

Régulation des Cdk par phosphorylation / déphosphorylation



Les substrats des complexes Cycline / Cdk

Substrats différents ayant des rôles différents en fonction de la phase du cycle cellulaire

Exemple de substrats

- **Phase G1**

Substrat majeur : **protéine du Rétinoblastome (Rb)**

- **Pendant la mitose**

Protéines de structure intervenant dans la **condensation de la chromatine**

Histones H1 → **compaction des nucléosomes**

Composants de l'enveloppe nucléaire → **fragilise l'enveloppe nucléaire**

Protéine du rétinoblastome

Substrat des complexes cyclines/Cdk de la phase G1 du cycle cellulaire

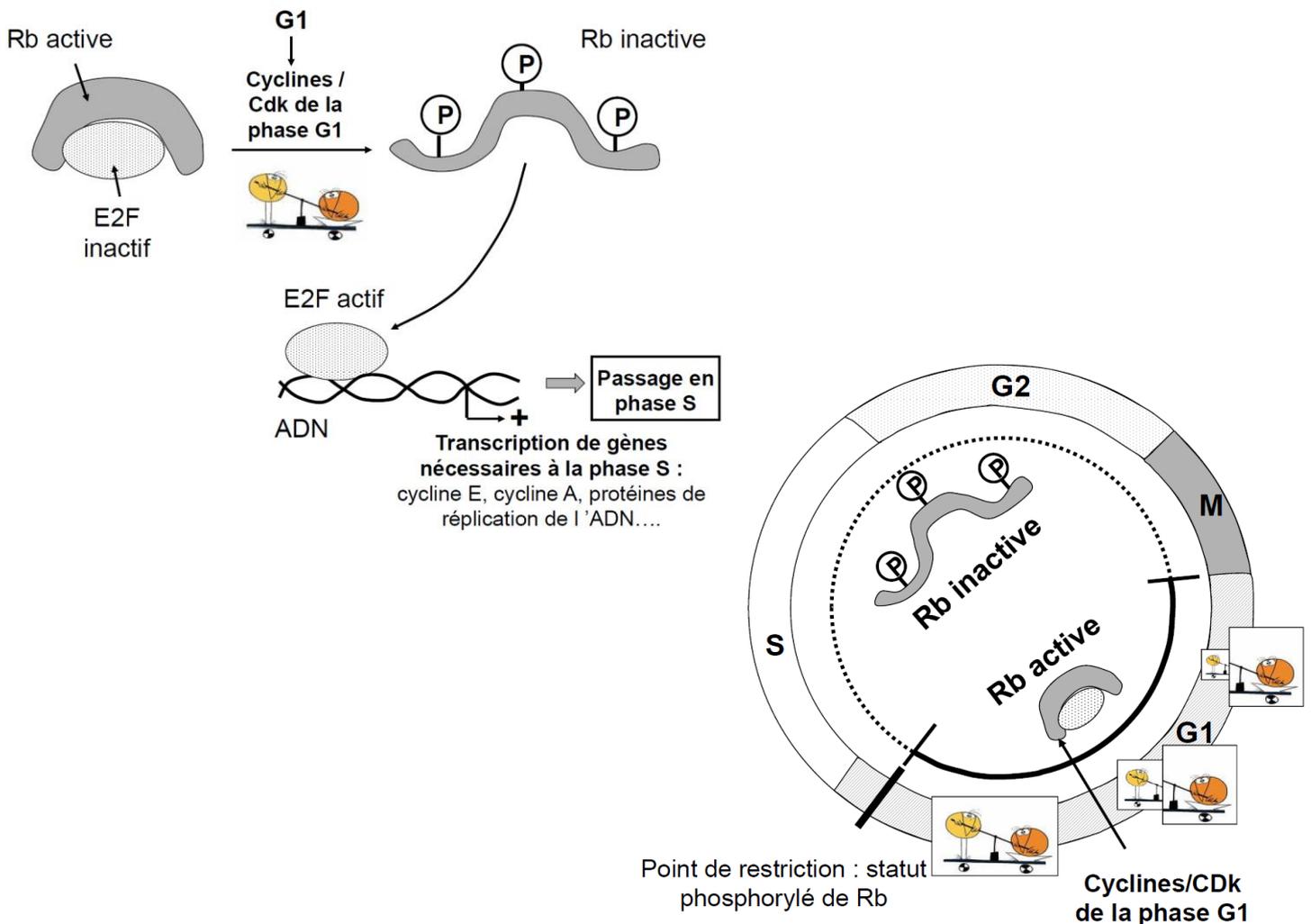
La protéine Rb existe sous 2 formes :

- **Déphosphorylée** : Active
- **Phosphorylée** : Inactive

Quand Rb active : séquestre et inhibe un facteur de transcription, **E2F**

Lorsqu'elle est active, Rb **bloque le passage en phase S** et donc la progression du cycle cellulaire

⇒ Rb = verrou du cycle cellulaire



Cycle cellulaire, environnement et systèmes de contrôle

Le cycle cellulaire est régulé de manière stricte :

- Par l'**environnement**
- Par des **systèmes de contrôle « internes »**

Cycle cellulaire et environnement

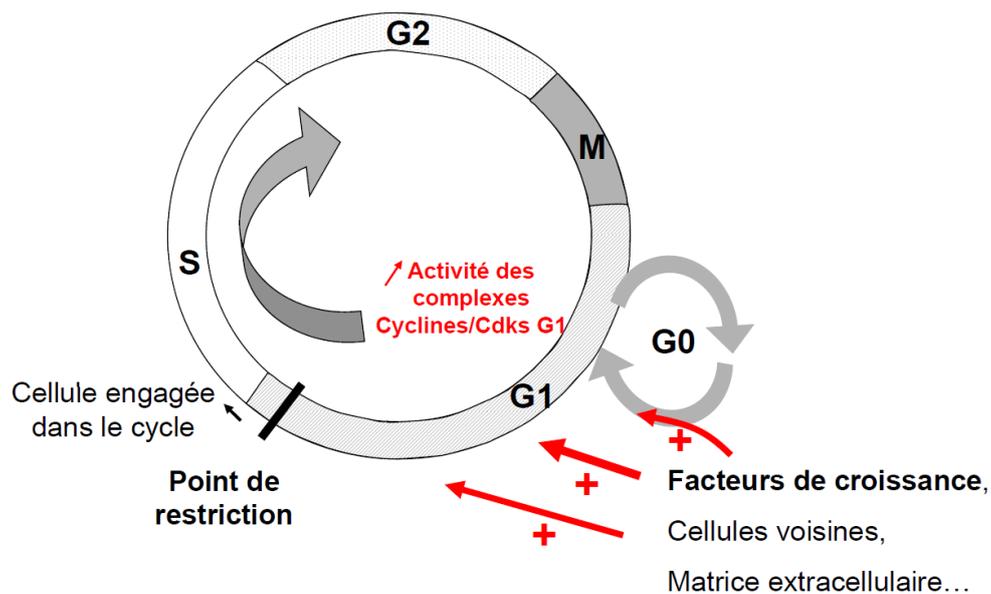
Signaux (+) et (-) de l'environnement

Exemple de signaux (+) : les **facteurs de croissance**

Les signaux extra-cellulaires (+) provenant de l'environnement permettent à la cellule :

- De reprendre le cycle cellulaire (G0 → G1)
- De progresser dans la phase G1 jusqu'au point de restriction

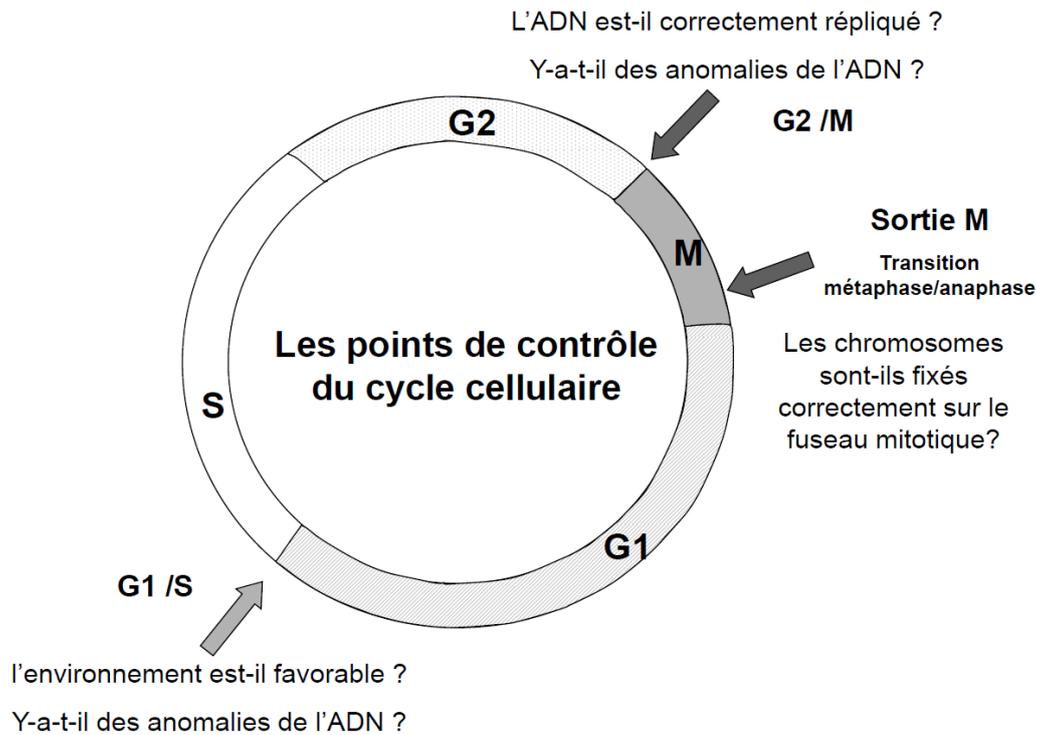
Ils agissent en **augmentant l'activité kinase** des complexes Cyclines/Cdks de la phase G1



Les systèmes de contrôles du cycle cellulaire

Ces systèmes vérifient en différents points du cycle :

- L'environnement cellulaire
- L'intégrité du matériel génétique de la cellule (ADN)
- La qualité du fuseau mitotique / ségrégation des chromosomes (M)



Si des anomalies sont détectées → Arrêt du cycle cellulaire en G1, G2 ou M

⇒ **Corrections des anomalies** : soit reprise du cycle cellulaire, soit mort cellulaire par apoptose

Conclusion

Le cycle cellulaire permet un contrôle de la prolifération des cellules.

Ces mécanismes de cycle sont strictement régulés par l'environnement cellulaire et ont des systèmes de contrôle à différents niveaux du cycle (environnement, ADN...).

Une dérégulation du cycle cellulaire entraîne une prolifération incontrôlée des cellules (ex: le cancer).