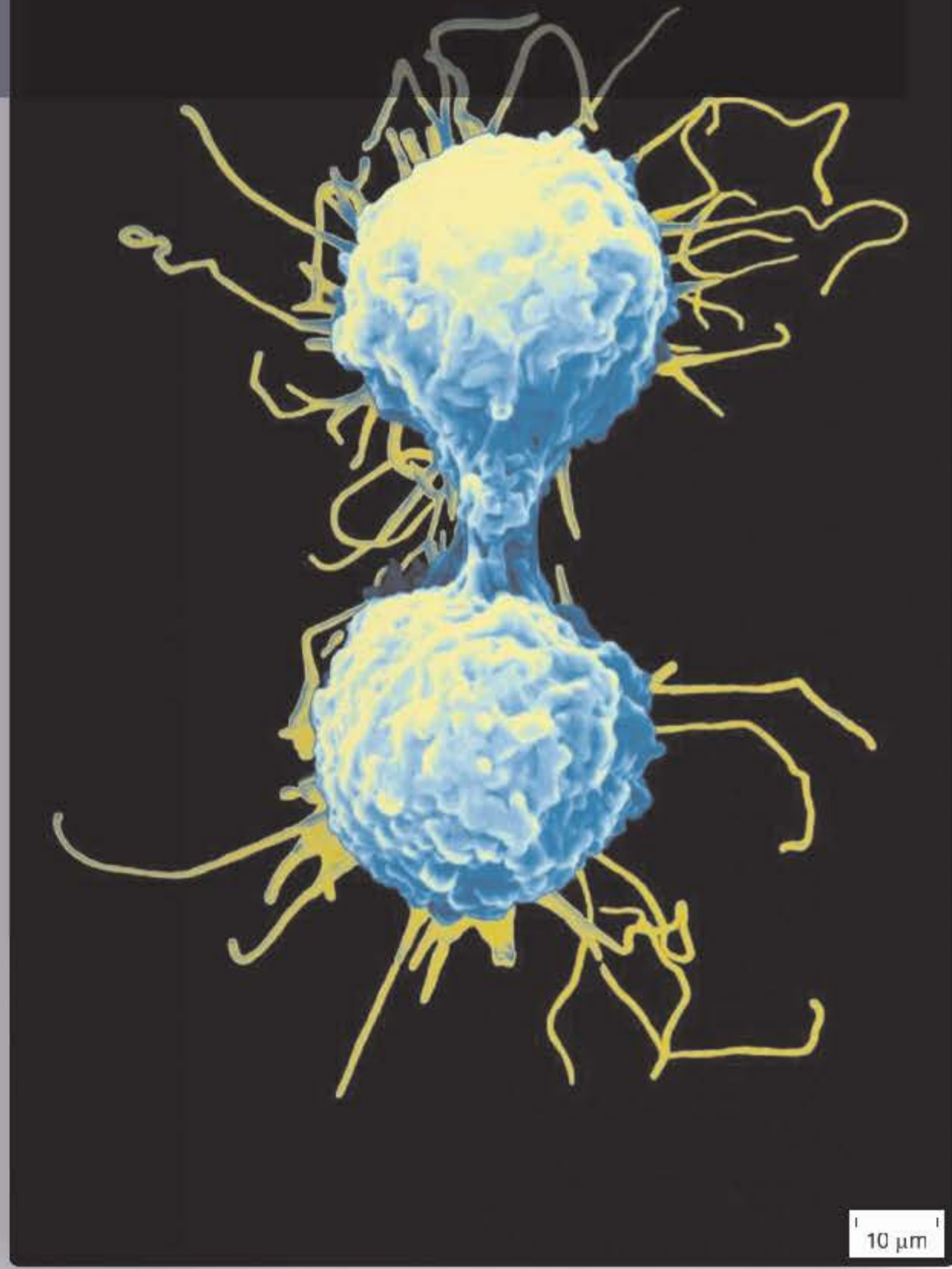


CHAPITRE 10

Comment se divisent les cellules

Plan du chapitre

- 10.1 Division des cellules bactériennes
- 10.2 Les chromosomes eucaryotes
- 10.3 Aperçu du cycle de la cellule eucaryote
- 10.4 L'interphase : préparation de la mitose
- 10.5 La phase M : ségrégation des chromosomes et division du contenu de la cellule
- 10.6 Contrôle du cycle cellulaire



Introduction

Toutes les espèces d'organismes – les bactéries, les alligators et les mauvaises herbes de la pelouse – grandissent et se reproduisent. De la créature la plus petite à la plus grande, toutes les espèces produisent des descendants qui leur ressemblent et transmettent l'information héréditaire qui en fait ce qu'ils sont. Dans ce chapitre, nous examinons comment les cellules, comme le leucocyte représenté dans la figure, se divisent et se reproduisent. La division cellulaire est nécessaire pour la croissance des organismes, la cicatrisation des blessures et le remplacement des cellules régulièrement perdues, comme celles de notre peau et celles qui tapissent notre intestin. Le mécanisme de la reproduction cellulaire et ses conséquences biologiques se sont modifiés notablement au cours de l'évolution de la vie sur Terre. Ce mécanisme est complexe chez les eucaryotes, il passe par la réplication des chromosomes et leur séparation entre les cellules filles. Ce que nous savons sur les causes du cancer concerne surtout la façon dont les cellules contrôlent ce mécanisme, en particulier leur propension à se diviser, mécanisme qui, dans ses grande lignes, reste semblable chez tous les eucaryotes.

10.1 Division des cellules bactériennes

Objectif

1. Décrire le mécanisme de la scissiparité

Les bactéries se reproduisent en se divisant. Elles échangent de l'ADN, mais ne possèdent cependant pas de cycle sexuel comme les eucaryotes. La croissance d'une population bactérienne provient donc de la production de nouvelles cellules par division. La reproduction des bactéries est clonale – c'est-à-dire que chaque cellule provenant de la division est une copie identique à la cellule d'origine.

La scissiparité est une forme simple de division cellulaire

Le résultat final de la division cellulaire, chez les procaryotes comme chez les eucaryotes, est la production de deux cellules filles possédant la même information génétique que la cellule d'origine. En dépit de différences entre ces types de cellules, le processus est essentiellement identique : duplication et ségrégation de l'information génétique dans deux cellules filles et division du contenu cellulaire. Nous allons d'abord examiner le mécanisme le plus simple, la **scissiparité**, qui se déroule chez les bactéries.

Le génome de la plupart des bactéries se compose d'une seule molécule d'ADN circulaire. En dépit de son apparente simplicité, la molécule d'ADN de la bactérie *Escherichia coli* est en fait environ 500 fois plus longue que la cellule elle-même ! Cette structure « simple » est donc, en réalité, étroitement empaquetée pour s'adapter à la cellule. Sans être dans un noyau, l'ADN se trouve dans une région appelée **nucléotide**, distincte du cytoplasme environnant.

La compaction et l'organisation du nucléotide impliquent une classe de protéines qui assurent la maintenance structurale du chromosome : ce sont les protéines SMC (*structural maintenance of chromosome*). Ce sont des protéines anciennes qui se sont diversifiées au cours de l'évolution de manière à remplir divers rôles liés à l'organisation de l'ADN dans les différentes lignées. Chez les eucaryotes, la cohésine et la condensine, dont il est question ultérieurement dans ce chapitre, sont des protéines SMC.

Pendant la scissiparité, le chromosome se réplique et les deux produits sont répartis aux deux extrémités de la cellule avant sa division. Une caractéristique essentielle de la division cellulaire des bactéries est le fait que la réplique du chromosome et la séparation sont liées. Au contraire, l'ADN se réplique précocement dans la division des cellules eucaryotes et la séparation des chromosomes est beaucoup plus tardive.

Des protéines contrôlent la séparation des chromosomes et la formation de la cloison

La scissiparité débute par la réplique de l'ADN bactérien à un site spécifique – l'origine de réplique (voir chapitre 14) – et se poursuit dans les deux sens le long de l'ADN circulaire jusqu'à un site spécifique de terminaison (figure 10.1). En se développant, la cellule s'allonge et se divise à peu près au milieu. Pendant de nombreuses années, on a cru que les nouvelles molécules d'ADN d'*E. coli* se séparaient passivement grâce à leur

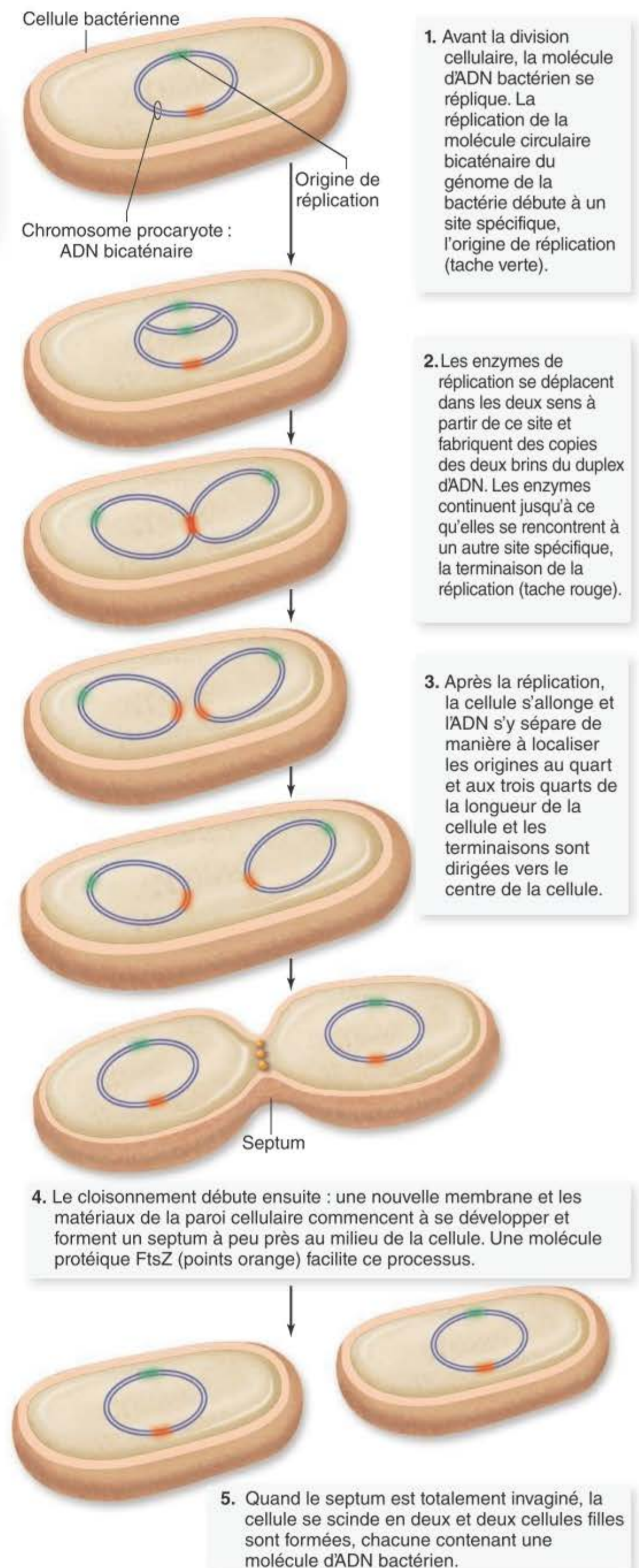


Figure 10.1 La scissiparité.

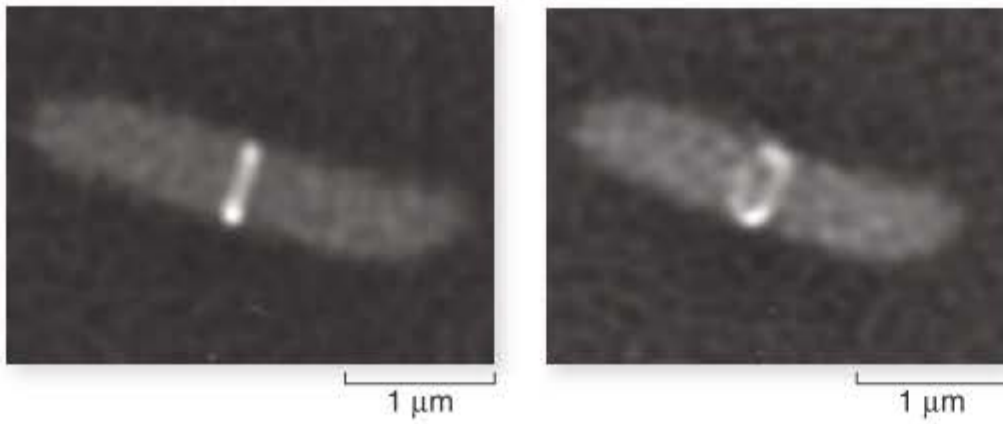


Figure 10.2 La protéine FtsZ. Dans ces bactéries *E.coli* en division, la protéine FtsZ est marquée par un colorant fluorescent pour montrer sa localisation pendant la scissiparité. La protéine forme un anneau à peu près au milieu de la cellule, où elle facilite le cloisonnement et la division de la cellule. Les bactéries dont le gène *ftsZ* est muté sont incapables de se diviser.

fixation à une membrane qui s'agrandit quand la cellule s'allonge. Les expériences qui suivent son déplacement montrent que l'origine de la réplication se trouve au milieu de la cellule avant la réplication et que les origines qui viennent de se répliquer se dirigent ensuite vers les deux extrémités de la cellule. Ce déplacement est plus rapide que l'élongation : l'élongation n'est donc pas seule en cause. Il semble que les origines sont saisies à des endroits situés au quart et aux trois-quarts de la longueur de la cellule, sites qui deviendront le centre des deux nouvelles cellules filles.

Bien que le véritable mécanisme de la ségrégation des chromosomes ne soit pas clair, la suite des événements l'est. Pendant la réplication, l'origine, puis le reste du chromosome qui vient de se répliquer, se déplacent vers les extrémités de la cellule et deux nouveaux nucléoïdes sont constitués. La réplication se termine par la libération des produits de

la réplication. Après la réplication et la ségrégation, la région médiane de la cellule est libérée des deux nouveaux nucléoïdes et la division survient. On a attribué la force responsable de la ségrégation des chromosomes à la réplication de l'ADN elle-même, à la transcription et à la polymérisation de molécules semblables à l'actine. À ce jour, aucun modèle ne semble expliquer ce mécanisme, et plusieurs interviennent peut-être.

Les autres composants cellulaires sont séparés par la croissance de la nouvelle membrane et la production d'un **septum** (voir figure 10.2). Ce processus, la **fission**, se déroule normalement au milieu de la cellule. Elle débute par la formation d'un anneau composé de nombreuses copies de la molécule FtsZ (figure 10.2). Plusieurs autres protéines s'accumulent ensuite, dont certaines sont enrobées dans la membrane. Cette structure se contracte radialement vers l'intérieur jusqu'à l'isolement de deux nouvelles cellules. La localisation de l'anneau de FtsZ est le résultat d'une oscillation entre les deux pôles d'un inhibiteur de la synthèse de FtsZ.

On trouve la molécule FtsZ chez la plupart des procaryotes, y compris les archées. Elle peut former des filaments et des anneaux ; récemment, des cristaux en trois dimensions ont montré aussi beaucoup de similitude avec la tubuline des eucaryotes. Son rôle dans la division des bactéries est cependant très différent de celui de la tubuline dans la mitose des eucaryotes.

L'évolution des cellules eucaryotes a conduit à des génomes beaucoup plus complexes composés de plusieurs chromosomes linéaires logés dans un noyau délimité par une membrane. Ces génomes complexes sont possibles grâce à l'évolution de mécanismes qui retardent la séparation des chromosomes après la réplication. On ne sait pas exactement comment a évolué cette faculté de garder ensemble les chromosomes, mais elle semble plus étroitement liée à la scissiparité qu'on ne le pensait initialement (figure 10.3).

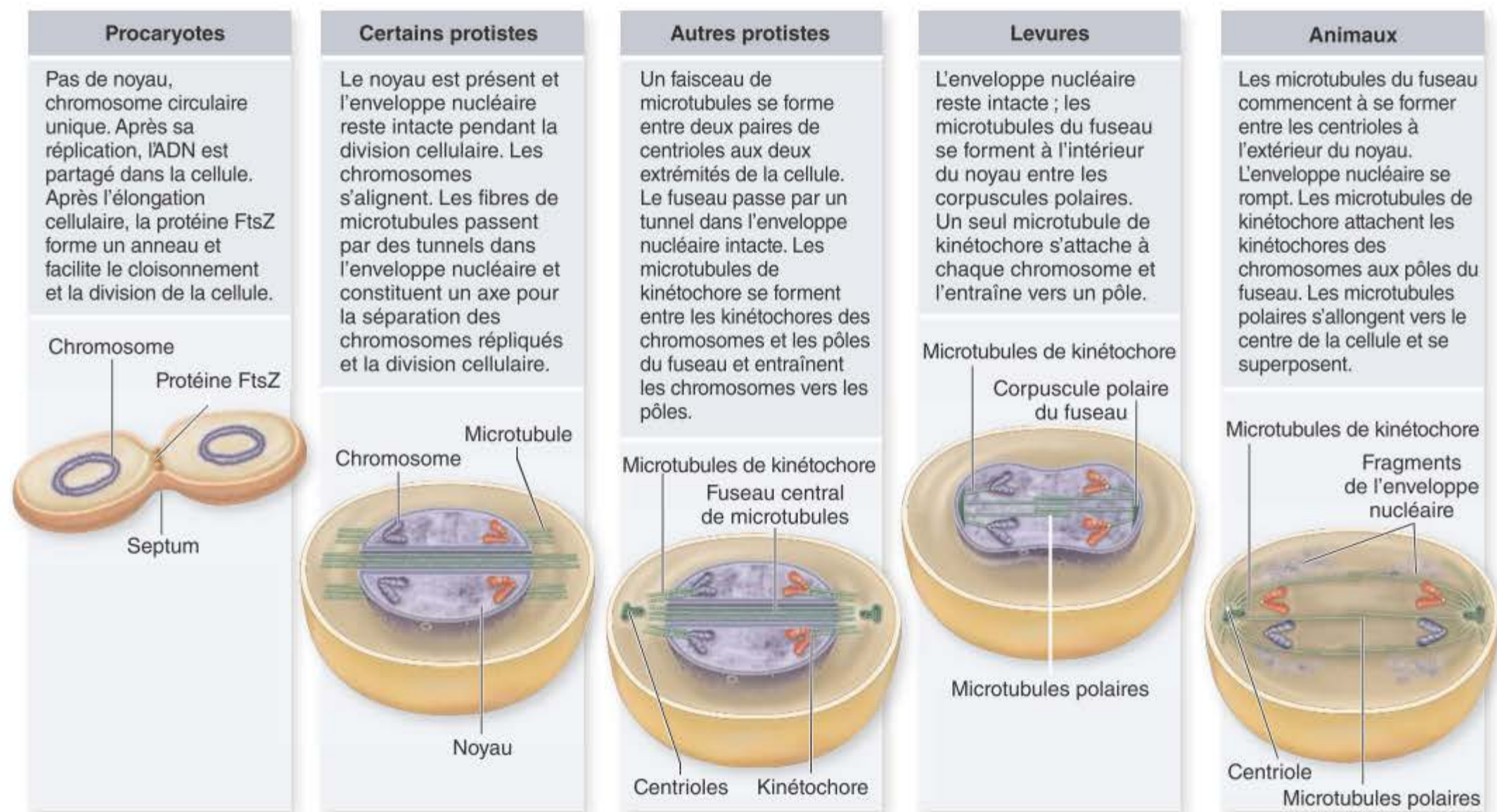


Figure 10.3 Comparaison des assemblages de protéines pendant la division cellulaire chez différents organismes. La protéine FtsZ des procaryotes possède une structure semblable à celle de la tubuline des eucaryotes. La tubuline est l'élément protéique des microtubules, fibres utilisées par les cellules eucaryotes pour construire l'appareil fusorial servant à séparer les chromosomes.

Questions d'apprentissage 10.1

Les procaryotes se divisent par scissiparité, forme de division cellulaire au cours de laquelle la réplication et la ségrégation de l'ADN sont simultanées. Ce processus implique la division de l'unique chromosome bactérien et la localisation du site de cloisonnement.

- La scissiparité fonctionnerait-elle aussi bien si les bactéries avaient de nombreux chromosomes ?

10.2 Les chromosomes eucaryotes

Objectifs

1. Décrire la structure des chromosomes eucaryotes.
2. Faire la distinction entre homologues et chromatides sœurs.
3. Comparer les chromosomes répliqués et non répliqués.

TABLEAU 10.1	
Nombre chromosomique de quelques eucaryotes	
Groupe	Nombre total de chromosomes
CHAMPIGNONS	
Neurospora (haploïde)	7
Saccharomyces (levure)	16
INSECTES	
Moustique	6
<i>Drosophila</i>	8
Abeilles femelles diploïdes	32
Mâles haploïdes	16
Ver à soie	56
PLANTES	
<i>Haplopappus gracilis</i>	2
Pois cultivé	14
Maïs	20
Blé tendre	42
Canne à sucre	80
Prêle	216
<i>Ophioglossum</i>	1262
VERTÉBRÉS	
Opossum	22
Grenouille	26
Souris	40
Homme	46
Chimpanzé	48
Cheval	64
Poulet	78
Chien	78

Les chromosomes ont été découverts par l'embryologiste allemand Walter Fleming en 1882, alors qu'il étudiait les cellules en division rapide des larves de salamandres. En observant les cellules avec ce qui serait aujourd'hui un microscope optique assez primitif, Fleming voyait, dans leurs noyaux, de petits filaments qui paraissaient se diviser longitudinalement. Fleming appela leur division **mitose**, du terme grec *mitos*, qui signifie « filament ».

Le nombre de chromosomes diffère selon les espèces

Depuis leur découverte initiale, on a trouvé des chromosomes dans les cellules de tous les eucaryotes étudiés. Leur nombre varie énormément suivant les espèces. Quelques espèces ne possèdent qu'une seule paire de chromosomes, tandis que certaines fougères en ont plus de 500 paires (tableau 10.1). La plupart des eucaryotes comptent de 10 à 50 chromosomes dans leurs cellules somatiques.

Toutes les cellules humaines possèdent 46 chromosomes, soit 23 paires (figure 10.4). Chacun de ces 46 chromosomes contient des centaines ou des milliers de gènes qui jouent un rôle important dans le mode de développement et le fonctionnement de l'organisme. Les embryons humains auxquels manque un seul chromosome – on parle de *monosomie* – ne survivent généralement pas. La présence d'un exemplaire supplémentaire de tout chromosome – on parle de *trisomie* – est généralement létale, sauf s'il s'agit des plus petits chromosomes (On reparlera des anomalies des chromosomes humains au chapitre 13).

La structure des chromosomes eucaryotes est complexe

Les chercheurs ont appris beaucoup de choses sur la structure et la composition des chromosomes depuis leur découverte il y a plus de 125 ans. Mais, en dépit de recherches opiniâtres, leur structure exacte au cours du cycle cellulaire reste peu claire. Les structures décrites dans ce chapitre représentent le modèle actuellement admis.



950x

Figure 10.4 Chromosomes humains. Cette photomicrographie montre les chromosomes humains tels qu'ils apparaissent immédiatement avant la division nucléaire. Toutes les molécules d'ADN sont déjà répliquées, formant des copies identiques réunies par une constriction visible, le centromère. On a ajouté une fausse couleur aux chromosomes.

Composition de la chromatine

Les chromosomes sont composés de **chromatine**, un complexe d'ADN et de protéines ; la plupart comportent environ 40 % d'ADN et 60 % de protéines. Une quantité importante d'ARN est aussi associée aux chromosomes parce que c'est au niveau de ceux-ci que l'ARN est synthétisé.

Chaque chromosome contient une seule molécule d'ADN qui s'étend sans interruption sur toute la longueur du chromosome. Un chromosome humain typique contient quelque 140 millions ($1,4 \times 10^8$) de nucléotides dans son ADN. Si nous considérons chaque nucléotide comme un « mot », la quantité d'information contenue dans un chromosome de taille moyenne pourrait occuper environ 280 livres de 1000 pages avec 500 « mots » par page.

Si nous pouvions étirer le brin d'ADN d'un seul chromosome linéairement, il mesurerait environ 5 centimètres de long. Placer ce filament à l'intérieur d'un noyau est un peu comme fourrer une corde de la longueur d'un terrain de football dans un ballon – et cela pour un seul des 46 chromosomes ! Dans la cellule, cependant, l'ADN est spiralé, ce qui permet de l'ajuster à un espace beaucoup plus petit que s'il ne l'était pas.

L'organisation de la chromatine dans le noyau au repos n'est pas bien connue, mais les généticiens savent depuis des années que certains domaines de la chromatine appelés **hétérochromatine**, ne

s'expriment pas et que d'autres, l'**euchromatine**, s'expriment. Ce statut génétiquement identifiable est également lié à l'état physique de la chromatine, bien que les chercheurs commencent seulement à connaître les détails.

Structure des chromosomes

Si l'on brise délicatement un noyau eucaryote et si l'on examine l'ADN au microscope électronique, on voit qu'il rappelle un collier de perles (figure 10.5). Tous les 200 nucléotides, le duplex (double brin) d'ADN est enroulé autour d'un noyau de huit protéines, des **histones**. Contrairement à la plupart des protéines, qui portent une charge globalement négative, les histones sont chargées positivement à cause de l'abondance des acides aminés basiques, arginine et lysine. Elles sont donc fortement attirées par les groupements phosphate très négatifs de l'ADN, et les noyaux d'histone fonctionnent comme des « aimants » qui favorisent et dirigent l'enroulement de l'ADN. Le complexe d'ADN et d'histones est un **nucléosome**.

L'ADN entourant les nucléosomes est enroulé en une structure encore plus compacte, un **solénoïde**. Ce mode précis d'enroulement est encore débattu, mais il aboutit à une fibre de 30 nm de diamètre : on parle donc de la fibre de 30 nm. Cette fibre est le statut normal de la chromatine en interphase (en dehors des divisions).

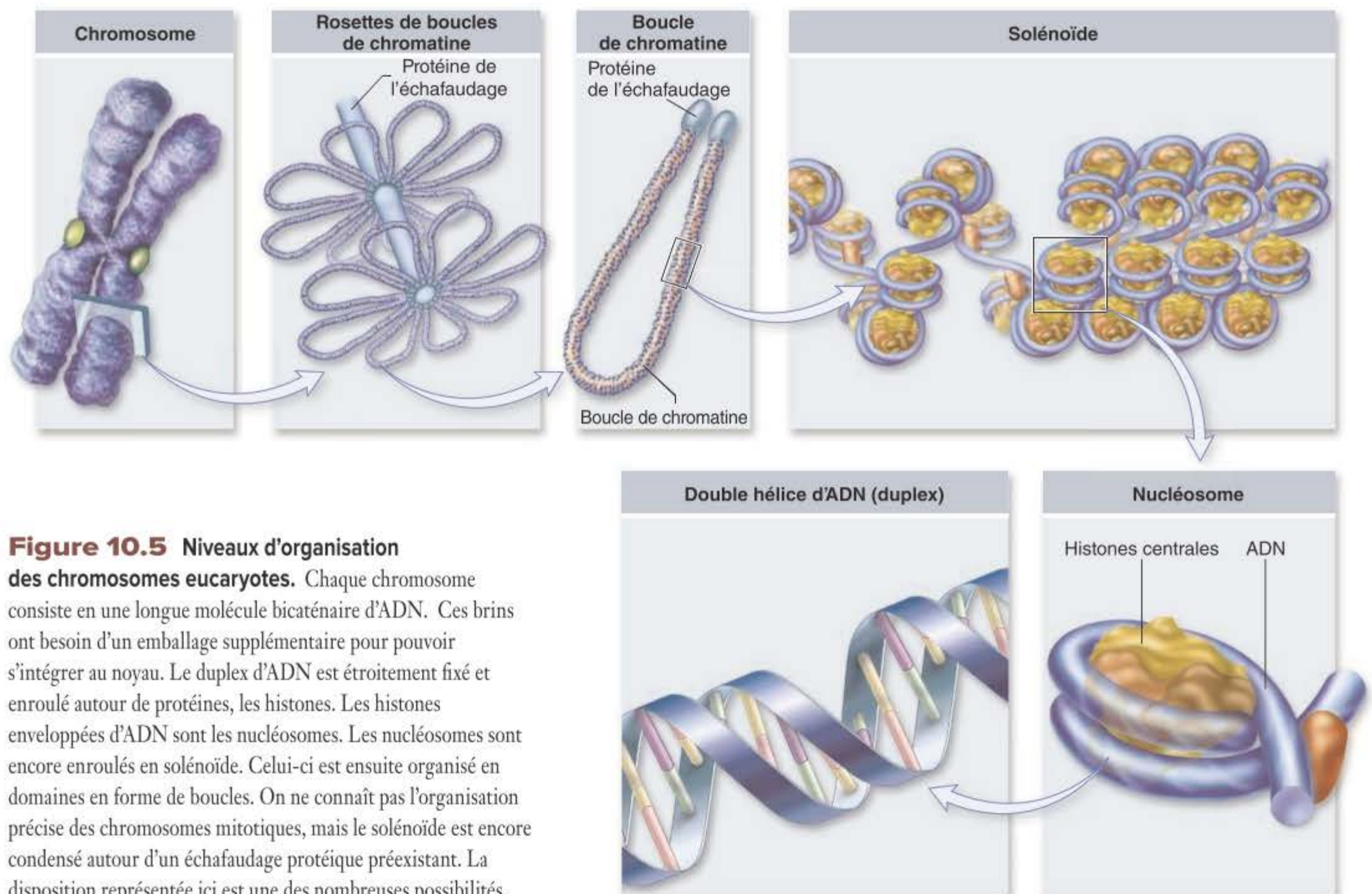


Figure 10.5 Niveaux d'organisation des chromosomes eucaryotes. Chaque chromosome consiste en une longue molécule bicaténaire d'ADN. Ces brins ont besoin d'un emballage supplémentaire pour pouvoir s'intégrer au noyau. Le duplex d'ADN est étroitement fixé et enroulé autour de protéines, les histones. Les histones enveloppées d'ADN sont les nucléosomes. Les nucléosomes sont encore enroulés en solénoïde. Celui-ci est ensuite organisé en domaines en forme de boucles. On ne connaît pas l'organisation précise des chromosomes mitotiques, mais le solénoïde est encore condensé autour d'un échafaudage protéique préexistant. La disposition représentée ici est une des nombreuses possibilités.

Au cours de la mitose, des protéines s'assemblent pour former un échafaudage qui servira de support au niveau final de condensation, d'où la structure typique en X des chromosomes et leur séparation plus aisée par les mécanismes mitotiques décrits ultérieurement. La nature exacte de cette compaction n'est pas connue, mais un modèle ancien implique la formation de boucles de chromatine à partir de l'échafaudage protéique rappelant les poils d'une brosse. Un complexe protéique, la **condensine**, est nécessaire pour ce processus ; il est apparenté aux protéines SMC des bactéries.

Les caryotypes

Les chromosomes diffèrent en taille, propriétés de coloration, localisation du centromère (constriction présente sur tous les chromosomes, décrite un peu plus loin), longueur des deux bras des deux côtés du centromère et position de constriction le long des bras. L'organisation particulière des chromosomes d'un individu est son **caryotype**. Le caryotype de la figure 10.6 montre les chromosomes d'une cellule humaine normale.

Pour déterminer le nombre chromosomique d'une espèce, les généticiens comptent leur nombre **haploïde** (n). Ce nombre désigne un lot complet de chromosomes nécessaires à la définition d'un organisme. Chez les humains et beaucoup d'autres espèces, le nombre de chromosomes présents dans une cellule est le nombre **diploïde** ($2n$),



Figure 10.6 Un caryotype humain. Les chromosomes individuels des 23 paires diffèrent beaucoup par leur taille et la position du centromère. Dans cette préparation, les chromosomes ont été spécifiquement colorés pour mettre en évidence d'autres différences dans leur composition et les distinguer clairement les uns des autres. Notez que les membres d'une paire sont très semblables, mais ne sont pas identiques.

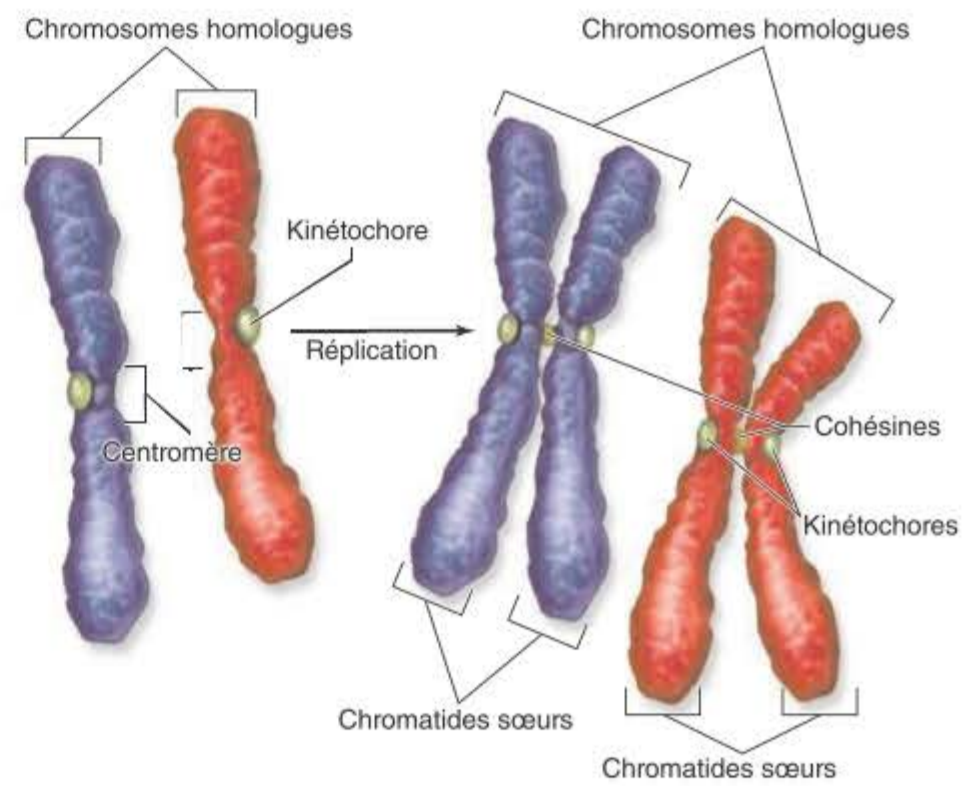


Figure 10.7 Différence entre chromosomes homologues et chromatides sœurs. Les chromosomes homologues sont les exemplaires maternel et paternel d'un même chromosome – par exemple le chromosome 16. Les chromatides sœurs sont les deux copies d'un même chromosome maintenues à leurs centromères par les cohésines après la réplication de l'ADN. Le kinétochore (décrit plus loin, à la section 10.4) est formé de protéines localisées au niveau du centromère qui se fixe aux microtubules pendant la mitose.

qui est le double du nombre haploïde. Chez les humains, le nombre haploïde est de 23 et le diploïde de 46. Ce nombre diploïde traduit la contribution génétique égale des parents à leurs descendants. On dit que les chromosomes maternels et paternels sont des **homologues**.

La réplication des chromosomes

Les chromosomes d'un caryotype n'existent pas seulement pendant la courte période de la division cellulaire. Avant sa réplication, chaque chromosome est formé d'une seule molécule d'ADN organisée dans la fibre de 30 nm déjà décrite dans cette section. Après la réplication, chaque chromosome est formé de deux molécules d'ADN identiques maintenues ensemble par un complexe de protéines, les **cohésines**. Quand les chromosomes se condensent et s'organisent autour de l'échafaudage protéique, ils apparaissent comme deux brins attachés l'un à l'autre. À ce stade, on parle encore d'un chromosome, mais il est formé de deux **chromatides sœurs** (figure 10.7).

Le fait que les produits de la réplication restent unis est critique pour le mécanisme de la division. La cellule doit résoudre un problème : comment assurer que chaque cellule reçoit un lot complet de chromosomes. Si nous inventons un système, nous devons utiliser une sorte de marquage pour identifier chaque chromosome, un peu comme nous le faisons généralement pour copier des dossiers informatiques. La cellule ne possède aucun moyen pour marquer les chromosomes ; mais les produits de la réplication restent unis jusqu'au moment de la ségrégation ; la cellule s'assure ainsi qu'un exemplaire de chaque chromosome se dirige vers chaque cellule fille. Cette séparation des chromatides sœurs est l'événement essentiel du processus mitotique que nous allons décrire en détail.

Questions d'apprentissage 10.2

Les chromosomes eucaryotes sont des structures complexes capables de se contracter avant la division cellulaire. Pendant l'interphase, l'ADN est enroulé autour de protéines en une structure dénommée nucléosome. Le collier de nucléosomes est encore enroulé en solénoïde (la fibre de 30 nm). Les cellules diploïdes renferment un exemplaire maternel et un paternel de chaque chromosome. Après la réplication des chromosomes, chaque homologue est formé de deux chromatides sœurs. Les chromatides restent unies par des protéines, les cohésines.

- Existe-t-il une relation entre le nombre de chromosomes et la complexité de l'organisation ?

10.3 Aperçu du cycle cellulaire des eucaryotes

Objectif

1. Décrire le cycle cellulaire eucaryote

Quand on les compare aux procaryotes, la plus grande taille et l'organisation plus complexe des génomes eucaryotes demandent des modifications radicales dans la séparation des génomes répliqués dans les cellules filles. Le cycle cellulaire exige la duplication du génome, sa ségrégation correcte et la division du contenu cellulaire.

On divise le cycle cellulaire en cinq phases

On divise le cycle cellulaire en phases sur la base des principaux événements de la duplication et de la ségrégation du génome. On le représente en général schématiquement comme à la figure 10.8.

- **G₁ (gap 1)** est la principale phase de croissance de la cellule. Le terme gap (passage, intervalle) signifie qu'il occupe l'intervalle entre la cytokinèse et la synthèse de l'ADN. Dans la plupart des cellules, c'est le stade le plus long.
- **S (synthèse)** est la phase pendant laquelle la cellule synthétise une copie du génome.
- **G₂ (gap 2)** est la seconde phase de croissance, il prépare la séparation du génome répliqué. Cette phase comble l'intervalle entre la synthèse de l'ADN et le début de la mitose. Pendant cette phase, les mitochondries et les autres organites se répliquent, les microtubules commencent à s'assembler au niveau du fuseau.

Ensemble, G₁, S et G₂ constituent l'**interphase**, partie du cycle cellulaire séparant deux divisions.

- **La mitose** est la phase du cycle cellulaire pendant laquelle l'appareil fusorial s'assemble, s'unit aux chromosomes et sépare les chromatides sœurs. La mitose est l'étape essentielle dans la

séparation des deux génomes frères. On la divise traditionnellement en quatre parties : prophase, métaphase, anaphase et télophase.

- **La cytokinèse** est la dernière étape de la mitose, donnant naissance à deux cellules filles. Dans les cellules animales, le fuseau de microtubules intervient dans la localisation d'un anneau contractile d'actine qui se contracte comme un lacet pour couper la cellule en deux. Dans les cellules possédant une paroi, comme les cellules végétales, une plaque se forme entre les cellules en division

On parle généralement de phase M pour désigner simultanément la mitose et la cytokinèse et distinguer la division de l'interphase.

La durée du cycle cellulaire diffère selon le type de cellule

Le temps nécessaire au déroulement du cycle cellulaire varie beaucoup selon les organismes. Dans les embryons animaux en croissance, les cellules peuvent boucler leur cycle en moins de 20 minutes : les cycles cellulaires les plus courts connus chez les animaux se rencontrent dans l'embryon de la drosophile (8 minutes). Ces cellules divisent simplement leur noyau aussi vite qu'elles répliquent leur ADN, sans croissance cellulaire. La moitié du cycle est représentée par S, la moitié par M, alors que G₁ et G₂ sont pratiquement absents.

Les cellules adultes ayant besoin de temps pour grandir, leur cycle est généralement beaucoup plus long que celui des tissus embryonnaires. Typiquement, une cellule de mammifère en division boucle son cycle en 24 heures environ mais, dans certaines cellules, par exemple dans le foie humain, le cycle cellulaire dépasse une année. Pendant le cycle, la cellule grandit aux stades G₁ et G₂, ainsi que pendant la phase S. La phase M ne

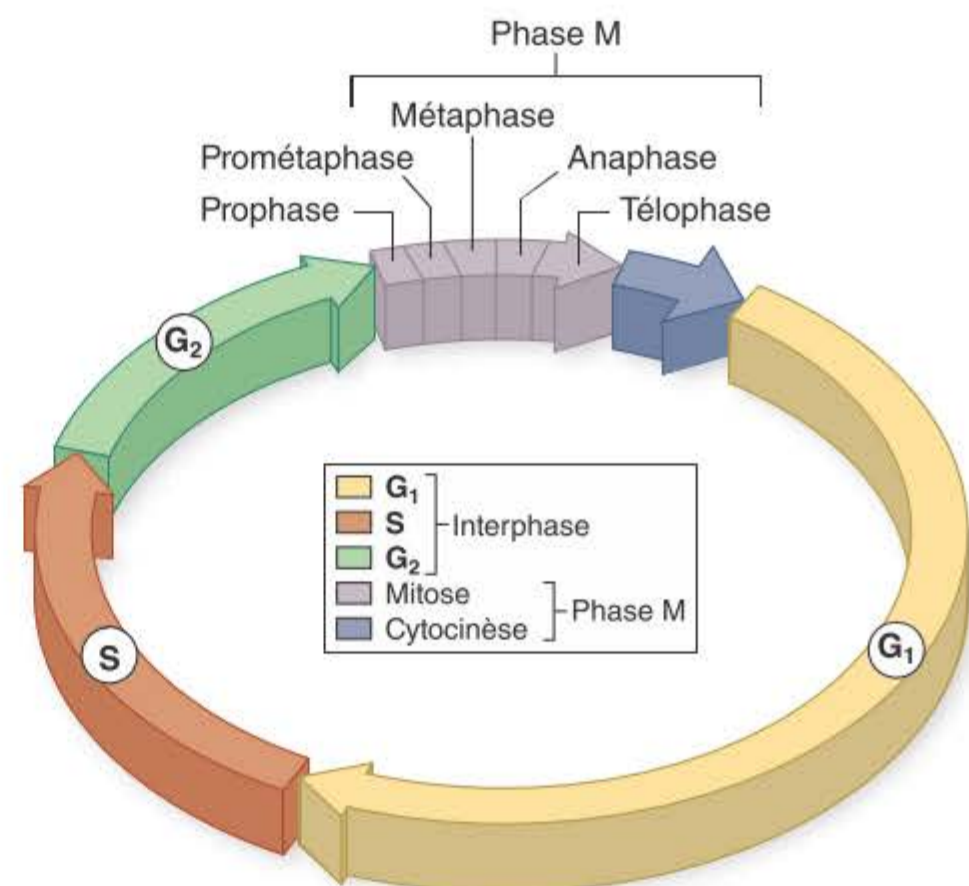


Figure 10.8 Le cycle cellulaire. Le cycle cellulaire est représenté par un cercle. La première phase intermédiaire, G₁, implique la croissance et la préparation de la synthèse de l'ADN. Pendant le stade S, une copie du génome est synthétisée. Le second stade intermédiaire, G₂, prépare la cellule en vue de la mitose. Pendant la mitose, les chromosomes répliqués se séparent. Le cytokinèse divise la cellule en deux parties possédant des génomes identiques.

prend qu'une heure environ, soit une petite fraction de l'ensemble du cycle.

Les différences de longueur du cycle cellulaire parmi les organismes ou les types de cellules concernent principalement la phase G_1 . Les cellules s'arrêtent souvent en G_1 avant la réplication de l'ADN et entrent dans une phase de repos appelé G_0 ; elles peuvent y rester pendant des jours ou des années avant de recommencer à se diviser. À tout moment, la plupart des cellules d'un animal sont en phase G_0 . Certaines, comme les cellules musculaires et nerveuses, y restent de façon permanente; d'autres, comme les cellules du foie, peuvent revenir en phase G_1 pour répondre aux facteurs libérés à la suite d'une blessure.

Questions d'apprentissage 10.3

Chez les eucaryotes, la division cellulaire est un processus complexe impliquant cinq phases; une première phase intermédiaire (G_1), une phase de synthèse de l'ADN (S), une seconde phase intermédiaire (G_2), la mitose (M), durant laquelle les chromatides se séparent, et la cytokinèse, quand la cellule est remplacée par deux cellules séparées.

- À quel endroit du cycle cellulaire une cellule est-elle irréversiblement engagée dans la division?

10.4 L'interphase : préparation de la mitose

Objectifs

1. Décrire ce qui se passe pendant l'interphase.
2. Illustrer la liaison entre les chromatides sœurs après le stade S.

Tout ce qui se passe pendant l'interphase – les phases G_1 , S et G_2 – est très important pour le déroulement correct de la mitose. G_1 est la principale étape de croissance des cellules. Pendant la phase S, chaque chromosome se réplique et produit deux chromatides sœurs qui restent unis au niveau du centromère. En G_2 , les chromosomes se condensent encore plus étroitement.

Le **centromère** est une constriction du chromosome contenant des séquences répétées d'ADN qui s'unissent à des protéines spécifiques. Ces protéines forment une structure en forme de disque, le **kinétochore**. Ce disque fonctionne comme site de fixation pour les microtubules nécessaires à la séparation des chromosomes pendant la division cellulaire (figure 10.9). À la figure 10.6, on voit que chaque centromère est localisé à un endroit caractéristique du chromosome.

Après la phase S, les chromatides sœurs paraissent avoir un centromère commun, mais, au niveau moléculaire, l'ADN du centromère est en fait déjà répliqué et il existe donc déjà deux molécules

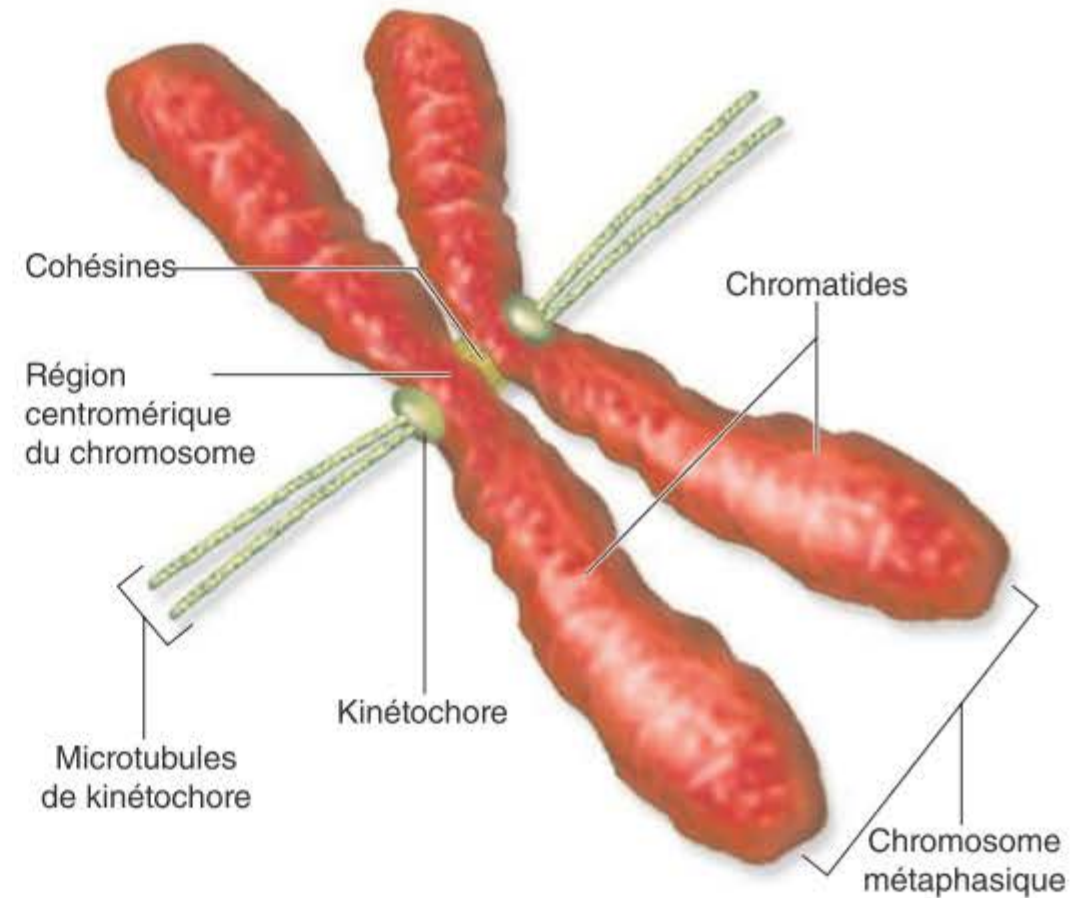


Figure 10.9 Les kinétochores. La séparation des chromatides sœurs pendant la mitose repose sur les microtubules qui s'attachent à des protéines situées dans le kinétochore. Ces protéines de kinétochore s'assemblent au niveau du centromère des chromosomes. Les centromères des deux chromatides sœurs sont unis par les cohésines.

d'ADN complètes. Cela signifie que les deux chromatides restent fixés par les cohésines au niveau du centromère, et que chacune d'elles possède son propre lot de protéines de kinétochore (figure 10.10). Chez les animaux pluricellulaires, la plupart des cohésines unissant les chromatides sœurs après la réplication paraissent remplacées par la cohésine pendant la condensation des chromosomes. Les chromosomes restent ainsi encore fermement fixés au niveau du centromère, mais plus lâchement liés ailleurs.

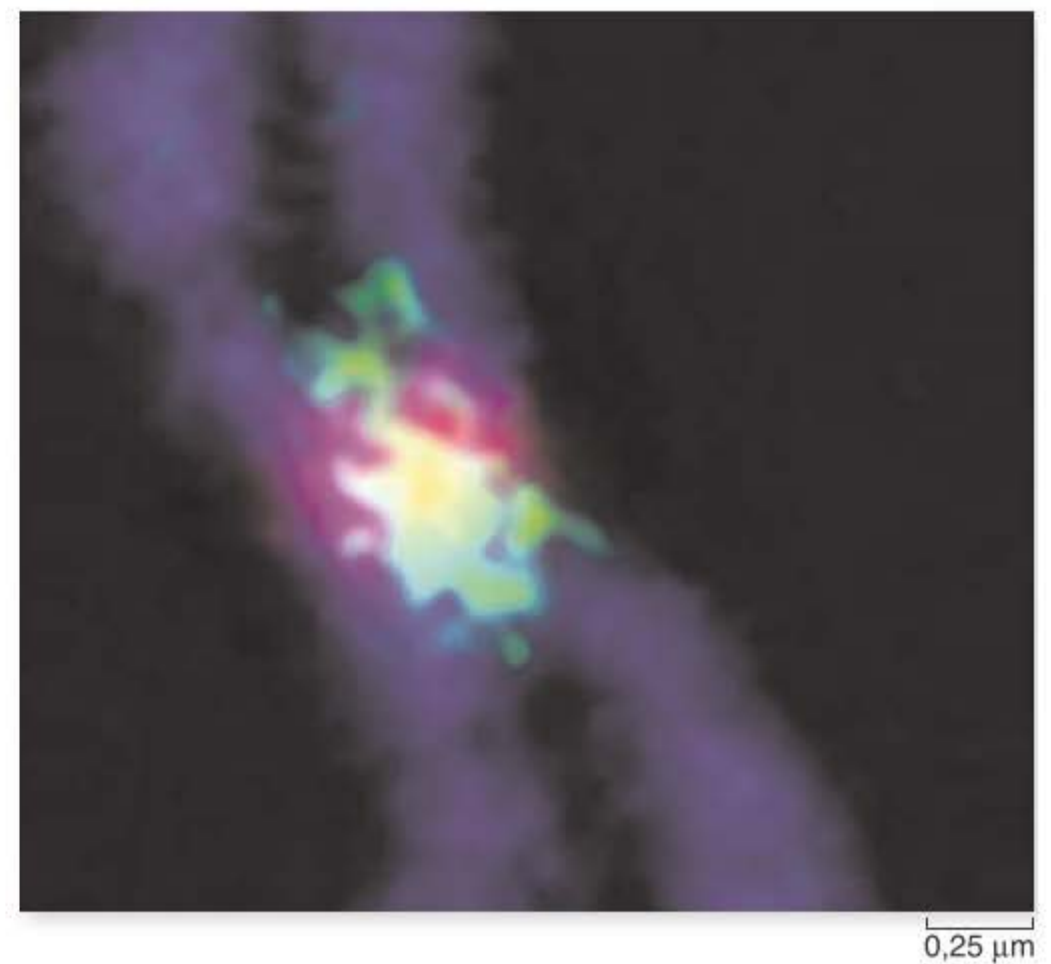


Figure 10.10 Protéines trouvées au centromère. Dans cette figure, un chromosome humain a été coloré pour la condensine (bleu), la cohésine (vert) et l'histone spécifique du centromère, CENP-A (rouge). Les centromères des chromatides sœurs restent unis grâce à la cohésine.

10.5

La phase M : ségrégation des chromosomes et division du contenu de la cellule

La cellule s'agrandit pendant toute l'interphase. G_1 et G_2 sont des parties de l'interphase caractérisées par une croissance active, durant lesquelles sont synthétisées les protéines et sont produits les organites cellulaires. L'ADN de la cellule ne se réplique que pendant le stade S du cycle.

Après leur réplication à la phase S, les chromosomes restent complètement étirés et déroulés, malgré leur association à la cohésine. En début de M, ils entament le processus de condensation, en s'enroulant encore plus étroitement. Des *protéines motrices* spéciales participent à la condensation finale rapide des chromosomes. Dès la phase S, les cellules entament l'assemblage de la machinerie qui servira plus tard au déplacement des chromosomes vers les pôles de la cellule. Dans les cellules animales, c'est alors que se dupliquent les centres organisateurs des microtubules, les centrosomes, formés chacun de deux *centrioles*. Toutes les cellules eucaryotes synthétisent une grande quantité de **tubuline**, protéine dont sont faits les microtubules.

Questions d'apprentissage 10.4

L'interphase comprend les phases G_1 , S et G_2 du cycle cellulaire. Pendant l'interphase, la cellule grandit, réplique les chromosomes, les organites et les centrioles, elle synthétise les éléments nécessaires à la mitose, comme la tubuline. Les cohésines unissent les chromatides au centromère de chaque chromosome.

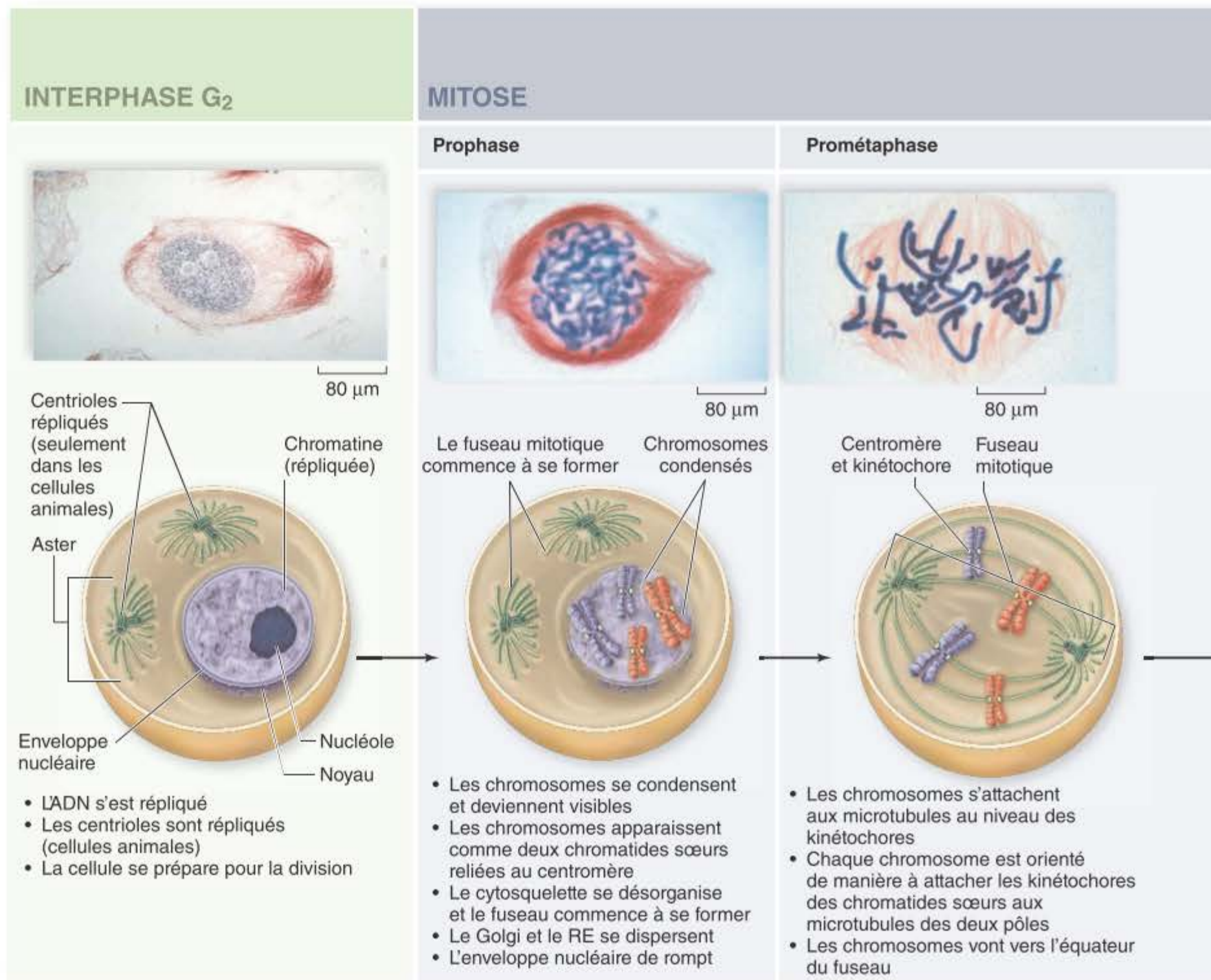
Objectifs

1. Décrire les stades de la mitose.
2. Expliquer l'importance de la cohésion des chromatides.
3. Comparer la cytokinèse chez les plantes et les animaux.

La mitose est un des processus biologiques les plus beaux et spectaculaires que l'on puisse observer facilement. Pour tenter de comprendre ce processus, nous l'avons divisé en phases distinctes, mais on doit toujours garder à l'esprit qu'il s'agit d'un processus dynamique et continu, et non d'une série d'étapes séparées. La figure 10.11 illustre ce processus par des schémas et des photomicrographies.

Figure 10.11
Mitose et cytokinèse.

Par convention, on divise la mitose en cinq étapes—prophase, prométaphase, métaphase, anaphase et télophase—qui, ensemble, servent à séparer les chromosomes dupliqués. Elles sont suivies par la cytokinèse, qui divise la cellule en deux parties. Les photos illustrent la mitose et la cytokinèse chez une plante, *Haemantbus katherinae*, dont les chromosomes sont colorés en bleu et les microtubules en rouge. Les dessins représentent la mitose et la cytokinèse dans les cellules animales.



L'appareil mitotique se forme pendant la prophase

La prophase débute par l'amorce de la condensation des chromosomes. Celle-ci atteint rapidement un niveau à partir duquel les chromosomes individuels deviennent visibles au microscope optique. La condensation se poursuit pendant toute la prophase ; par conséquent, les chromosomes qui ont entamé la **prophase** comme de minuscules filaments paraissent assez volumineux avant la fin de ce stade. La synthèse de l'ARN ribosomique cesse quand la portion du chromosome portant les gènes de l'ARNr est condensée.

Le fuseau et les centrioles

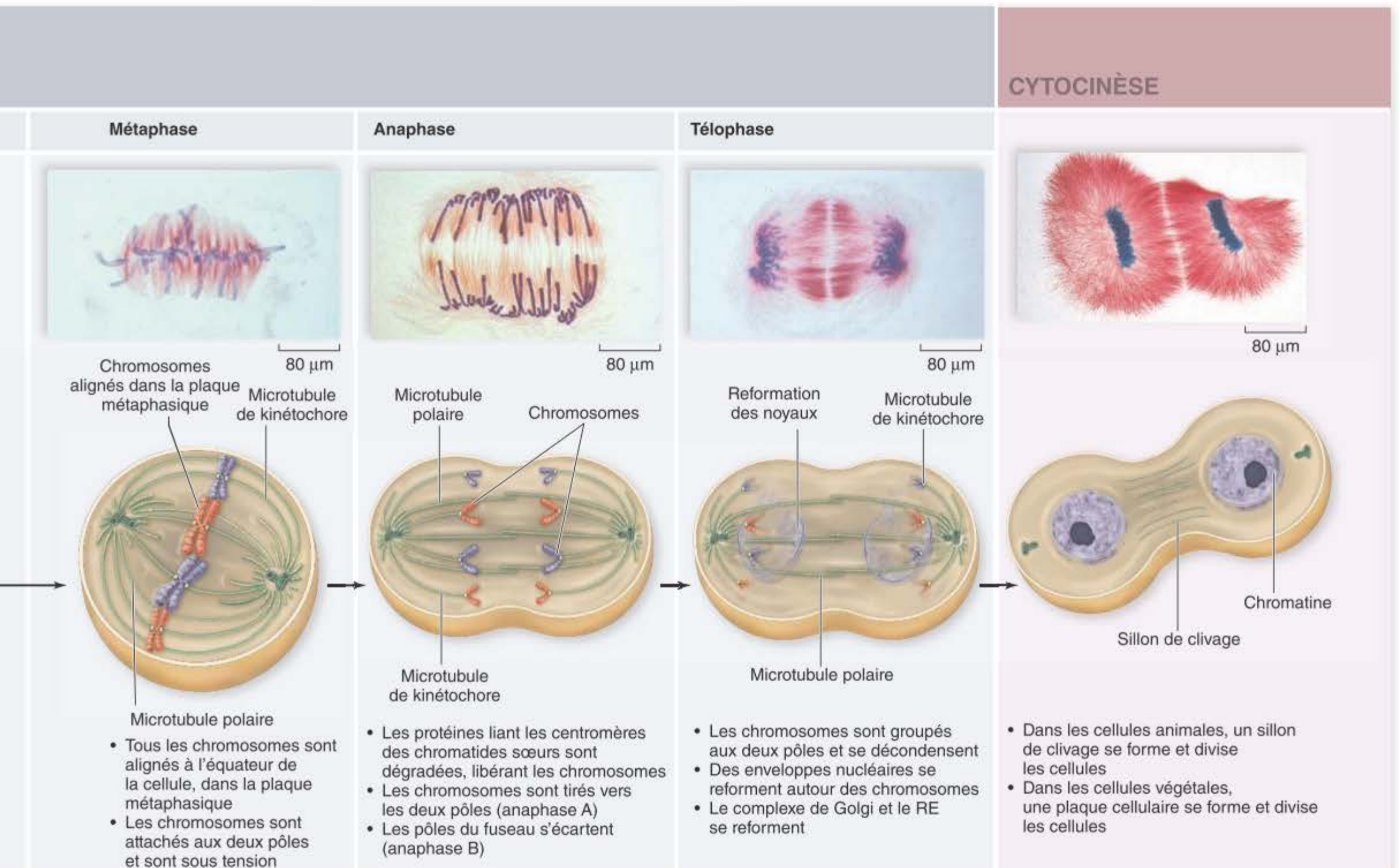
Le **fuseau**, appareil qui séparera plus tard les chromatides sœurs, s'assemble pendant la prophase. La structure microtubulaire normale de la cellule disparaît en G₂ et est remplacée par le fuseau. Dans les cellules animales, les deux centrioles formés durant la phase S commencent à s'écarter au début de la prophase, formant entre eux un axe de microtubules, les fibres fusoriales. Au moment où les centrioles atteignent les

pôles opposés de la cellule, ils ont formé entre eux un pont de microtubules, l'appareil fusorial. Dans les cellules végétales, un pont semblable de forme entre les pôles de la cellule, malgré l'absence de centrioles dans ces cellules.

Lors de la mitose des cellules animales, les centrioles produisent un faisceau radial de microtubules en direction de la membrane plasmique après avoir atteint les pôles de la cellule. Cette disposition des microtubules est un **aster**. On ne connaît pas bien la fonction de l'**aster**, mais il fixe probablement les centrioles à la membrane et renforce la fixation des microtubules pendant la rétractation du fuseau. Les cellules végétales possèdent une paroi rigide et ne forment pas d'aster.

Rupture de l'enveloppe nucléaire

Pendant la formation de l'appareil fusorial, l'enveloppe nucléaire se rompt et ses composants s'incorporent au réticulum endoplasmique. À ce moment, les fibres microtubulaires du fuseau traversent toute la cellule, d'un pôle à l'autre. Leur orientation détermine le plan dans lequel la cellule se divisera ultérieurement, au centre de la cellule et perpendiculairement à l'appareil fusorial.



Pendant la prométaphase, les chromosomes se fixent au fuseau

La transition entre prophase et **prométaphase** fait suite au désassemblage de l'enveloppe nucléaire. Pendant la prométaphase, les chromosomes condensés se fixent au fuseau par leurs kinétochores. Chaque chromosome possède deux kinétochores, fixés à la zone centromérique de chacune des chromatides sœurs (voir figure 10.9).

Fixation aux microtubules

La prométaphase se poursuivant, un deuxième groupe de microtubules s'allongent depuis les pôles de la cellule vers les centromères. Ces microtubules sont capturés par les kinétochores des différentes paires de chromatides sœurs. Ces kinétochores sont ainsi reliés aux deux pôles du fuseau.

Cette fixation bipolaire est essentielle pour le processus mitotique, toute erreur dans le positionnement des microtubules pouvant avoir des conséquences désastreuses. Par exemple, la fixation des kinétochores des deux chromatides sœurs au même pôle empêche la séparation de ces chromatides, qui seront entraînés vers le même pôle et la même cellule fille, l'autre cellule ne recevant pas ce chromosome.

Migration des chromosomes vers le centre de la cellule

Chaque chromosome est fixé au fuseau par des microtubules venant des deux pôles jusqu'aux kinétochores des chromatides sœurs. Les chromosomes sont tirés simultanément vers les deux pôles, ce qui donne un déplacement saccadé qui finit par les entraîner tous à l'équateur de la cellule. À ce stade, tous les chromosomes sont à l'équateur, les chromatides sœurs sont soumises à une tension et orientées vers les deux pôles par les microtubules de leur kinétochore.

Dès les premières observations de la mitose, on s'est beaucoup intéressé à la force responsable du déplacement des chromosomes. On a proposé deux mécanismes de base pour l'expliquer : (1) l'assemblage et le désassemblage des microtubules produit la force qui déplace les chromosomes et (2) des protéines motrices situées au niveau des kinétochores et des pôles de la cellule tirent les microtubules. Il existe des arguments en faveur de ces deux mécanismes.

En accord avec l'hypothèse du raccourcissement des microtubules, des chromosomes isolés sont tirés par le désassemblage des microtubules. Le fuseau est une structure très dynamique, les microtubules s'ajoutant au niveau des kinétochores et se raccourcissant aux pôles, même pendant la métaphase. Quant au rôle des protéines motrices, on en a identifié beaucoup au niveau du kinétochore, comme protéines du kinétochore, et l'inhibition de l'une d'elles, la dynéine, ralentit la séparation des chromosomes en anaphase. Comme beaucoup de phénomènes étudiés dans les systèmes vivants, la réponse n'est pas simplement l'un ou l'autre ; les deux mécanismes interviennent probablement.

En métaphase, les chromosomes s'alignent à l'équateur

L'alignement des chromosomes au centre de la cellule caractérise la troisième phase de la mitose, la **métaphase**. Au microscope optique, les chromosomes paraissent se disposer dans un plan équatorial (figure 10.12). Le plan imaginaire perpendiculaire à l'axe du fuseau est la *plaque métaphasique*. Cette plaque n'est pas une véritable structure, elle représente plutôt le futur axe de la division cellulaire.

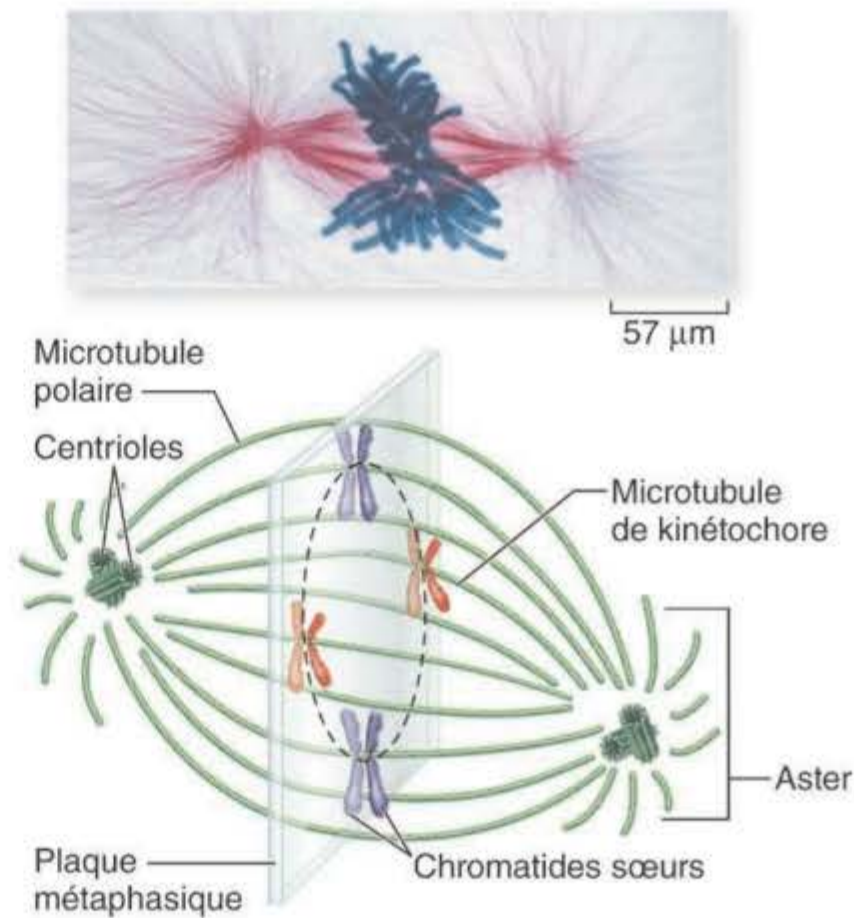


Figure 10.12 La métaphase. En métaphase, les chromosomes sont disposés au centre de la cellule. La plaque métaphasique est le plan passant par l'équateur de la cellule. Le fuseau lui-même étant une structure tridimensionnelle, les chromosomes forment à peu près un cercle dans la plaque métaphasique.

Mis en place par les microtubules attachés aux kinétochores de leur centromère, tous les chromosomes s'alignent dans le plan métaphasique. À ce moment, leurs centromères sont bien répartis dans un cercle, à égale distance des deux pôles de la cellule, les microtubules s'allongeant vers ces deux pôles. La cellule est prête pour la séparation correcte des chromatides sœurs, afin que chaque cellule fille reçoive un lot complet de chromosomes. En réalité, la métaphase est un stade de transition pendant lequel tous les paramètres sont testés avant la poursuite des activités.

Les chromatides se séparent en anaphase

De toutes les phases de la mitose, représentées à la figure 11.12, l'**anaphase** est la plus courte et la plus étonnante à observer. Elle débute par l'élimination des protéines qui maintiennent ensemble les chromatides sœurs. Jusqu'à ce stade de la mitose, les chromatides sœurs restaient unies par les cohésines concentrées au niveau du centromère, comme on l'a vu à la section 10.2. L'événement essentiel de l'anaphase est donc l'élimination simultanée de ces protéines de tous les chromosomes. Le contrôle et les détails de ce processus seront présentés ultérieurement, en relation avec le contrôle de l'ensemble du cycle cellulaire.

Libérées l'une de l'autre, les chromatides sœurs sont rapidement entraînés vers les pôles auxquels sont attachés leurs kinétochores. Dans ce processus interviennent simultanément deux types de déplacement, tous deux dirigés par les microtubules. On parle souvent d'anaphase A et anaphase B pour les distinguer.

D'abord, pendant l'anaphase A, les *kinétochores sont tirés vers les pôles* par un raccourcissement des microtubules qui les relient aux pôles. Ce raccourcissement n'est pas une contraction ; les microtubules ne s'épaississent pas, mais des sous-unités de tubuline sont éliminées aux extrémités des microtubules. D'autres sous-unités étant éliminées, les microtubules liés aux chromatides sont progressivement dégradés et les chromatides sont entraînés de plus en plus près des pôles de la cellule.

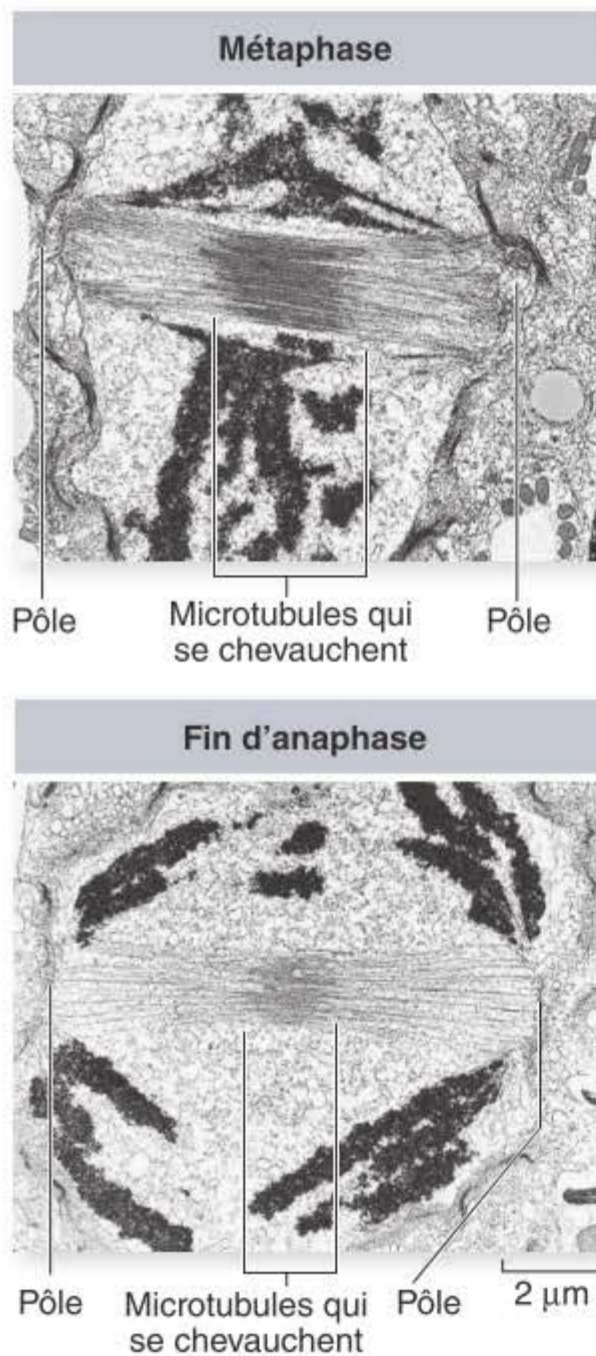


Figure 10.13
Les microtubules glissent les uns sur les autres quand les chromosomes se séparent.

Dans ces photomicrographies électroniques de diatomées en division, le chevauchement des microtubules diminue nettement au cours de l'élongation du fuseau, la cellule passant de la métaphase à l'anaphase. Pendant l'anaphase B, les pôles s'écartent, tandis que les chromosomes se déplacent vers les pôles.

En second lieu, pendant l'anaphase B, les pôles s'écartent lorsque les fibres fusoriales microtubulaires ancrées aux deux pôles glissent les unes sur les autres et s'écartent du centre de la cellule (figure 10.13). Un autre groupe de microtubules les fixant aux pôles, les chromosomes s'écartent également. Si la cellule est entourée par une membrane souple, celle-ci s'allonge visiblement.

Le noyau se reforme pendant la télophase

En **télophase**, l'appareil fusorial se désorganise par dépolymérisation des microtubules en monomères de tubuline qui peuvent servir à l'édification du cytosquelette des cellules filles. Une enveloppe nucléaire se forme autour de chaque lot de chromatides sœurs, que l'on peut désormais appeler des chromosomes, puisque chacune possède son propre centromère. Les chromosomes commencent aussitôt à se décondenser sous une forme plus étirée permettant l'expression des gènes. Parmi les premiers gènes qui s'expriment se trouvent les gènes de l'ARNr, responsables de la réapparition du nucléole.

On peut considérer la télophase comme l'inverse de la prophase : elle ramène la cellule au stade de l'interphase. La mitose se clôture par la fin de la télophase. La cellule eucaryote a réparti son génome répliqué dans deux nouveaux noyaux situés aux extrémités opposées de la cellule. D'autres organites cellulaires, comme les mitochondries et les chloroplastes (s'il y en a) se répartissent dans des régions qui se sépareront et deviendront les cellules filles.

La division de la cellule elle-même intervient à la fin de la mitose. La **cytocinèse** est le stade du cycle cellulaire pendant lequel la cellule se divise effectivement. Elle implique généralement la scission de la cellule en deux moitiés à peu près égales.

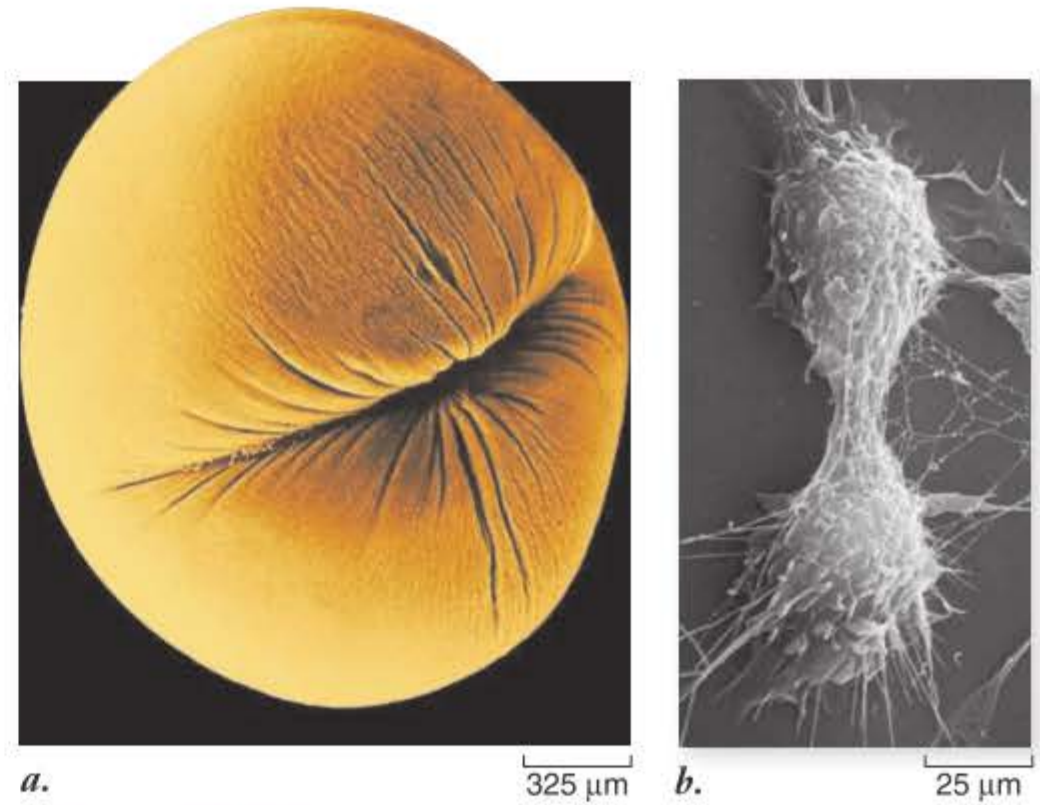


Figure 10.14 Cytocinèse dans les cellules animales. *a.* Un sillon de clivage se forme sur le pourtour d'un zygote de grenouille. *b.* Fin de la cytocinèse dans une cellule animale. Les deux cellules filles sont encore réunies par un mince cordon de cytoplasme occupé surtout par des microtubules.

Dans les cellules animales, une ceinture d'actine sépare les cellules filles

Dans les cellules des animaux et de tous les autres eucaryotes dépourvus de parois cellulaires, la cytocinèse est le résultat de la contraction d'un anneau de filaments d'actine. Ces filaments glissent les uns sur les autres et le diamètre de l'anneau diminue, pinçant la cellule et créant un **sillon de clivage** tout autour d'elle (figure 10.14*a*).

La constriction se poursuivant, le sillon s'approfondit et coupe finalement la cellule. La cellule est alors divisée en deux (figure 10.14*b*).

Dans les cellules végétales, une plaque cellulaire sépare les cellules filles

Les cellules végétales ont des parois bien trop rigides pour être coupées en deux par des filaments d'actine. Ces cellules assemblent en leur sein les éléments membranaires, perpendiculairement à l'appareil fusorial. Cette membrane de séparation en croissance, ou **plaque cellulaire**, poursuit son développement centrifuge jusqu'à atteindre la face interne de la membrane plasmique avec laquelle elle fusionne, divisant ainsi la cellule en deux (figure 10.15). La cellulose se dépose ensuite sur les nouvelles membranes pour créer deux nouvelles parois cellulaires. L'espace situé entre les cellules filles s'imprègne de pectines : c'est la *lamelle mitoyenne*.

Chez les champignons et les protistes, les noyaux fils se séparent pendant la cytocinèse

Chez les champignons et dans certains groupes de protistes, l'enveloppe nucléaire n'est pas détruite et toutes les étapes de la mitose se déroulent donc entièrement à l'intérieur du noyau. Chez ces organismes, c'est seulement après la fin de la mitose que le noyau se divise en deux nouveaux noyaux ; ensuite, pendant la cytocinèse, un noyau se dirige vers chaque

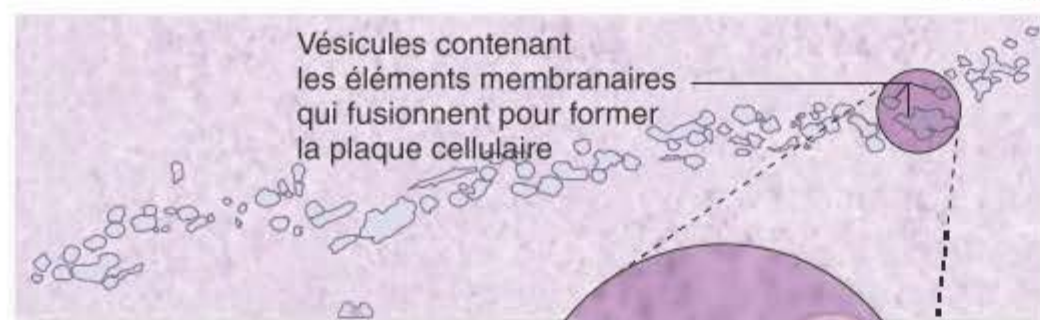
10.6 Contrôle du cycle cellulaire

Objectifs

1. Reconnaître le rôle des points de contrôle du cycle cellulaire.
2. Caractériser le rôle du complexe promoteur de l'anaphase/cyclosome en mitose.
3. Décrire le cancer en termes de contrôle du cycle cellulaire.



19 000 ×

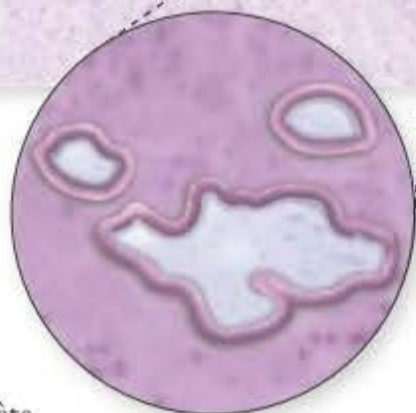


Vésicules contenant les éléments membranaires qui fusionnent pour former la plaque cellulaire

Figure 10.15

Cytocinèse dans les cellules végétales.

Dans cette photo et dans le dessin correspondant, une plaque cellulaire se forme entre les noyaux fils. Quand la plaque sera complète, nous aurons deux cellules.



cellule fille. Ce stade du cycle cellulaire n'existe pas chez les plantes, ni chez les animaux et chez la plupart des protistes.

Dans toute cellule eucaryote, après la cytokinèse, les deux cellules filles renferment tous les composants d'une cellule complète. Alors que la mitose garantit que les deux cellules filles contiennent un lot chromosomique complet, il n'existe pas de mécanisme semblable pour garantir une répartition égale des mitochondries et des chloroplastes dans les cellules filles. Cependant, tant que des représentants de chaque organite sont présents dans chaque cellule, ces organites peuvent se répliquer pour atteindre le nombre qui convient à chaque cellule.

Questions d'apprentissage 10.5

La mitose est divisée en phases : prophase, prométaphase, métaphase, anaphase et télophase. Les premières phases impliquent une restructuration de la cellule pour créer le fuseau de microtubules qui tire les chromosomes vers l'équateur de la cellule en métaphase. Les chromatides de chaque chromosome restent liés au niveau du centromère par les cohésines. Les chromatides sont ensuite tirés vers les deux pôles en anaphase après la destruction des cohésines. Le noyau se reforme en télophase et la cytokinèse divise ensuite le cytoplasme et les organites. Dans les cellules animales, l'actine étrangle la cellule ; dans les cellules végétales, une plaque cellulaire se forme au milieu de la cellule en division.

- Qu'advient-il d'un chromosome qui perdrait la cohésine entre les chromatides sœurs avant la métaphase ?

Bien qu'encore imparfaite, notre connaissance de la façon dont le cycle cellulaire est contrôlé a énormément progressé au cours des 30 dernières années. L'opinion générale intègre actuellement deux concepts de base. En premier lieu, il existe deux points irréversibles dans le cycle cellulaire – la réplication du matériel génétique et la séparation des chromatides sœurs. En second lieu, le cycle cellulaire peut être arrêté à des points spécifiques appelés *points de contrôle*. À ces points, le processus est contrôlé pour vérifier s'il est correct et il peut être arrêté en cas d'erreur. Il en résulte, pour tout le processus, une fidélité générale extrême. L'existence des points de contrôle dans le cycle cellulaire permet aussi à la cellule de réagir à l'état interne de la cellule, comme son niveau nutritionnel et l'intégrité du matériel génétique, ainsi qu'aux signaux provenant de l'environnement, qui sont intégrés au niveau des principaux points de contrôle.

On a découvert des facteurs contrôlant le cycle cellulaire

L'histoire des recherches sur le contrôle du cycle cellulaire est instructive pour deux raisons. Elle nous permet d'abord de replacer les observations modernes dans leur contexte ; en second lieu, nous pouvons voir comment des biologistes appliquant des méthodes très différentes arrivent souvent au même résultat. La brève historique qui suit introduit trois observations et montre ensuite comment on peut les intégrer à un mécanisme unique.

Découverte du MPF

Les recherches sur l'activation des ovocytes de grenouille ont conduit à la découverte d'une substance appelée d'abord *facteur promoteur de la maturation* (MPF, pour *maturation-promoting factor*). Les ovocytes de grenouilles, destinés à devenir les œufs, cessent de se développer au début la première division méiotique, qui aboutit à la production des gamètes (chapitre 11). Ils restent à ce stade en attendant un signal hormonal avant de terminer cette division.

Le cytoplasme prélevé dans diverses cellules en division active pouvait induire prématurément la division cellulaire après son injection dans les ovocytes (figure 10.16). Ces expériences montraient la présence d'un régulateur positif de la progression du cycle cellulaire dans le cytoplasme des cellules en division : le MPF. Elles confirmaient aussi les essais de fusion cellulaire réalisés avec des cellules mitotiques et interphasiques montrant qu'un régulateur cytoplasmique positif pouvait induire la mitose (figure 10.16).

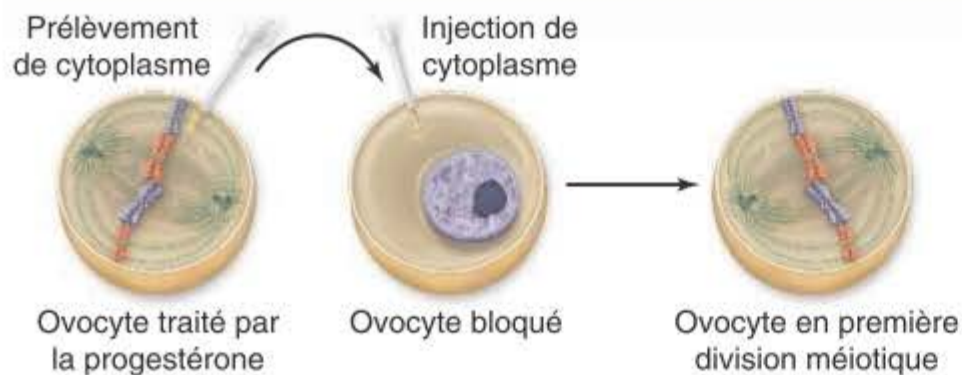
D'autres recherches ont mis en lumière deux aspects essentiels du MPF. En premier lieu, l'activité variait pendant le cycle mitotique : faible au début de G_2 , croissante pendant ce stade, puis atteignant un

DÉMARCHE SCIENTIFIQUE

Hypothèse : Il existe des régulateurs positifs de la division cellulaire.

Prévision : Les œufs de grenouille s'arrêtent au début de la première division méiotique. On peut induire leur maturation (la méiose) par un traitement à la progestérone. Si les ovocytes contiennent un régulateur positif de la division cellulaire, l'injection de cytoplasme devrait induire la méiose dans les ovocytes immatures.

Test : On induit des ovocytes par la progestérone, puis le cytoplasme de ces cellules en cours de maturation est injecté dans des ovocytes immatures.

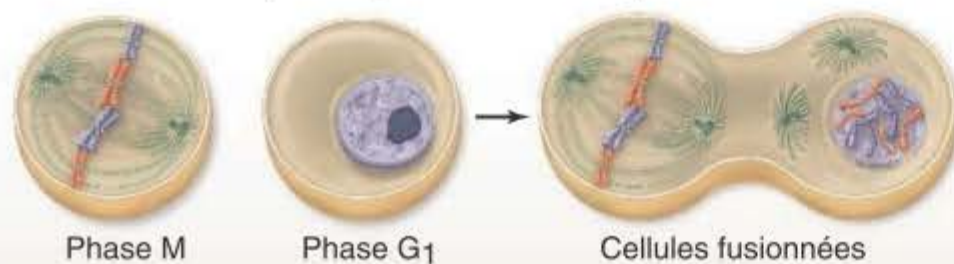


Résultat : Les ovocytes injectés poursuivent leur méiose.

Conclusion : Le traitement par la progestérone entraîne la production d'un régulateur positif de la maturation, le facteur stimulant la maturation (MPF).

Prévision : Si la mitose est dirigée par des régulateurs positifs, le cytoplasme d'une cellule en mitose devrait faire entrer en mitose une cellule en G₁.

Test : Une cellule au stade M est fusionnée à une cellule en G₁, puis on observe au microscope le noyau de la cellule en G₁.



Conclusion : Le cytoplasme de la cellule en mitose contient un régulateur positif qui fait entrer la cellule en mitose.

Expériences suivantes : Comment peut-on rationaliser ces deux expériences ? Quelle serait l'étape suivante pour caractériser ces facteurs ?

Figure 10.16 Découverte d'un régulateur positif de la division cellulaire.

pic en mitose (figure 10.17). D'autre part, l'activité enzymatique du MPF impliquait une phosphorylation de protéines. Ce second point n'est pas une surprise, en raison de l'importance de la phosphorylation en tant que commutateur réversible dans l'activité des protéines (voir chapitre 9). La première observation indiquait que le MPF lui-même n'était pas toujours actif, mais qu'il était contrôlé avec le cycle cellulaire et la seconde montrait la possible activité enzymatique du MPF.

Découverte des cyclines

D'autres chercheurs ont étudié les protéines produites pendant les premières divisions des embryons d'oursins. Ils identifièrent des protéines produites synchroniquement avec le cycle cellulaire et les nommèrent **cyclines** (figure 10.17). Ces observations furent élargies à un autre invertébré marin, une palourde. On a découvert deux formes de cycline apparaissant à des moments quelque peu différents, avec des pics aux transitions G₁/S et G₂/M. En dépit de beaucoup d'effort, on n'a pas identifié d'activité enzymatique associée à des protéines. Elles étaient caractérisées par le moment de leur synthèse, mais pas par une activité particulière.

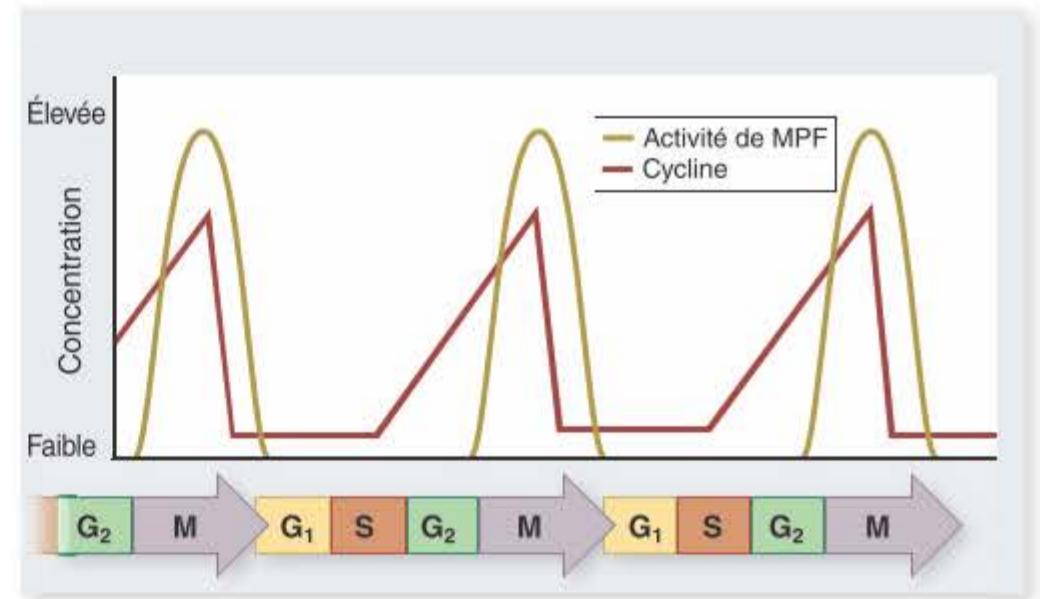


Figure 10.17 Corrélation entre l'activité du MPF, la quantité de cycline et les phases du cycle cellulaire. La concentration de cycline et l'activité du MPF sont représentées en fonction des phases du cycle cellulaire. L'activité du MPF change de façon répétée au cours du cycle. Elle est aussi en corrélation avec le taux de cycline mitotique dans la cellule, qui suit le même schéma. Cette corrélation est due au fait que la cycline est en réalité un élément du MPF, l'autre étant une kinase dépendante des cyclines (Cdk). Ensemble, ces deux éléments fonctionnent comme régulateur positif de la division cellulaire.

Analyse génétique du cycle cellulaire

Les généticiens se sont servi de deux levures différentes, se reproduisant par bourgeonnement et par scissiparité, comme systèmes modèles pour identifier les gènes nécessaires au contrôle du cycle cellulaire. En isolant des mutants arrêtés pendant la division, ils identifièrent les gènes nécessaires à la progression du cycle. Ces recherches ont montré, chez la levure, l'existence de deux points de contrôle critiques : l'engagement dans la synthèse de l'ADN, désigné par START, pour signifier l'engagement dans la division, et l'engagement dans la mitose. On a montré qu'un gène particulier de la levure scissipare, *cdc2*, était critique pour le passage de ces deux frontières.

MPF est une cycline plus *cdc2*

Toutes ces découvertes ont été combinées d'élégante façon aux observations suivantes. D'une part, on a montré que la protéine codée par le gène *cdc2* était une protéine kinase. D'autre part, la purification et l'identification du MPF ont montré qu'il était formé de deux éléments, une cycline et une kinase. Enfin, la kinase elle-même était la protéine *cdc2* !

La protéine *cdc2* fut la première **kinase dépendante des cyclines (Cdk)** identifiée, c'est-à-dire une enzyme protéine kinase active seulement après son association avec une cycline. Après cette découverte, on a rebaptisé MPF facteur promoteur de la mitose, son rôle étant plus général que le seul déclenchement de la maturation des ovocytes de grenouille.

Ces enzymes Cdk sont les contrôleurs positifs essentiels du cycle de division cellulaire. On les désigne souvent comme le moteur qui conduit la division cellulaire. Le contrôle du cycle cellulaire des eucaryotes supérieurs est beaucoup plus complexe que le cycle monomoteur de la levure, mais le modèle de la levure reste un support utile pour la compréhension des régulations plus complexes. La découverte des Cdk et de leur rôle dans le cycle cellulaire est un excellent exemple de l'aspect progressif de la science.

Le cycle cellulaire peut être arrêté à trois points de contrôle

Nous avons divisé le cycle cellulaire en plusieurs phases et subdivisé encore la mitose, mais les cellules contrôlent activement trois points du cycle : ce sont les points de contrôle G_1/S , G_2/M et la fin de la métaphase. Ces points de contrôle permettent de retarder ou d'interrompre le cycle selon les besoins. La cellule utilise ces trois points de contrôle à la fois pour vérifier son état interne et pour intégrer les signaux externes (figure 10.18). Le passage par ces points de contrôle est vérifié par les Cdk décrites dans ce chapitre.

Point de contrôle G_1/S

Le point de contrôle G_1/S est le premier point auquel la cellule « décide » si elle va se diviser. C'est donc le premier point auquel les signaux extérieurs peuvent influencer le déroulement du cycle. C'est à ce stade que les facteurs de croissance (dont il sera question plus loin dans cette section) affectent le cycle. C'est aussi le stade qui relie la division de la cellule à sa croissance et à son alimentation.

Chez les levures, où ont été réalisées la plupart des analyses génétiques du cycle cellulaire, ce point de contrôle s'appelle START. Chez les animaux, on parle du point de restriction (point R). Dans tous les systèmes, dès qu'une cellule a fait ce choix irréversible de répliquer son génome, elle s'est engagée à se diviser. Les dommages subis par l'ADN peuvent bloquer le cycle à ce point, comme un déficit alimentaire ou l'absence de facteurs de croissance.

Point de contrôle G_2/M

On s'est beaucoup intéressé au point de contrôle G_2/M en raison de sa complexité et de son importance dans la stimulation du déroulement de la mitose. Historiquement, on a d'abord identifié les Cdk actives à ce point de contrôle comme des MPF, terme qui a évolué aujourd'hui en **facteur stimulant la phase M** (*M-phase-promoting factor*, ou MPF).

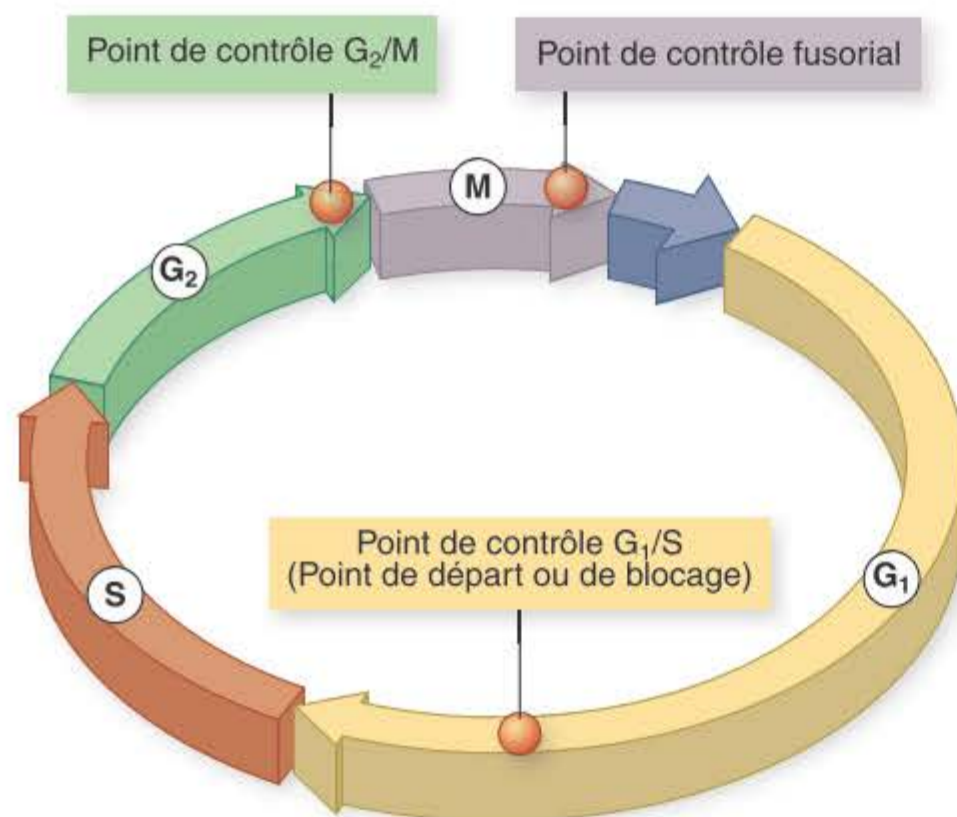


Figure 10.18 Contrôle du cycle cellulaire. Les cellules utilisent un système de contrôle centralisé pour vérifier si toutes les conditions sont remplies avant de passer les trois points de contrôle du cycle cellulaire.

Le passage par ce point de contrôle représente l'engagement en mitose. À ce point, le succès de la réplication de l'ADN est jugé et le cycle peut y être bloqué si l'ADN n'a pas été correctement répliqué. Les agents qui endommagent l'ADN entraînent également un arrêt à ce point de contrôle, ainsi qu'au point G_1/S .

Le point de contrôle fusorial

Le point de contrôle fusorial garantit que tous les chromosomes sont attachés au fuseau en vue de l'anaphase. La seconde étape irréversible du cycle est la séparation des chromosomes en anaphase, et il est essentiel qu'ils soient correctement disposés sur la plaque métaphasique.

Les kinases dépendantes des cyclines conduisent le cycle cellulaire

Le principal mécanisme moléculaire dans le contrôle du cycle cellulaire est la phosphorylation, que vous savez être l'addition d'un groupement phosphate aux acides aminés sérine, thréonine et tyrosine des protéines (voir chapitre 9). Les enzymes qui réalisent cette phosphorylation sont les Cdk (figure 10.19).

Fonctionnement des Cdk

On a identifié la première kinase importante du cycle cellulaire dans la levure scissipare et on l'a appelée Cdc2 (aujourd'hui aussi Cdk1). Dans la levure, cette Cdk peut s'associer à des cyclines différentes aux différents points du cycle cellulaire (figure 10.20).

Même dans le cycle simple des levures, nous avons laissé de côté une question importante : le contrôle de l'activité des Cdk au cours du cycle. Pendant de nombreuses années, on a pensé que les cyclines conduisaient le cycle cellulaire – et donc que la synthèse périodique des cyclines et leur destruction agissaient comme une horloge. Plus récemment il est apparu que la kinase Cdc2 est elle-même contrôlée par phosphorylation : la phosphorylation d'un site active Cdc2 et la phosphorylation d'un autre site l'inactive (voir figure 10.19). La pleine activation de la kinase Cdc2 exige la formation d'un complexe avec une cycline et une phosphorylation adéquate.

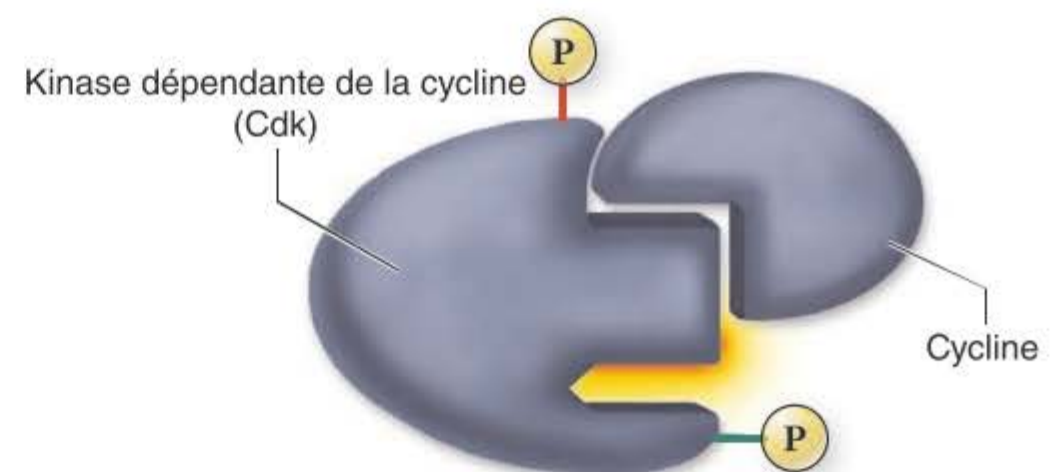


Figure 10.19 L'enzyme Cdk forme un complexe avec la cycline. Cdk est une protéine kinase qui active de nombreuses protéines cellulaires en les phosphorylant. La cycline est une protéine de régulation nécessaire à l'activation de Cdk. Ce complexe est aussi désigné comme le facteur stimulant la mitose (MPF). L'activité de Cdk est également contrôlée par le mode de phosphorylation : à un site (représenté en rouge), la phosphorylation inactive Cdk et, à un autre endroit (en vert), elle active la Cdk.

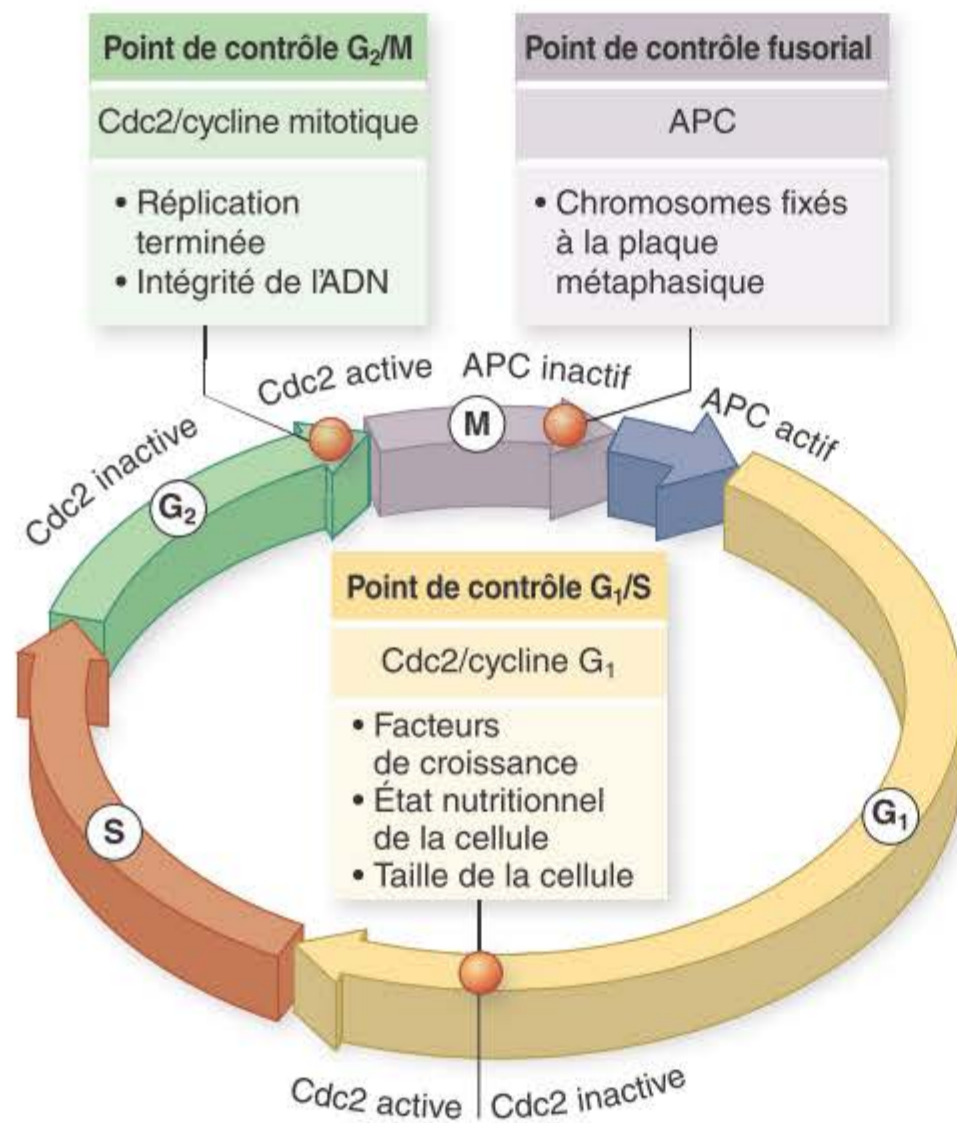


Figure 10.20 Les points de contrôle du cycle cellulaire de la levure. Le cycle cellulaire le plus simple étudié en détail est celui de la levure scissipare. Il est contrôlé par trois points de contrôle principaux et une seule enzyme Cdk appelée Cdc2. Cette enzyme s'associe à différentes cyclines pour contrôler les points de contrôle G_1/S et G_2/M . Le point de contrôle fusorial est contrôlé par le facteur stimulant l'anaphase (APC).

À l'approche du point de contrôle G_1/S , le déclic paraît être, chez la levure, l'accumulation des cyclines G_1 . Celles-ci forment un complexe avec Cdc2 et donnent une $G_1/SCdk$ active qui phosphoryle plusieurs cibles, entraînant une activité enzymatique plus importante pour la réplication de l'ADN.

Fonctionnement du MPF

On a analysé en profondeur le MPF et son rôle au point de contrôle G_2/M dans plusieurs systèmes expérimentaux différents. Le contrôle du MPF est sensible aux agents qui empêchent ou retardent la réplication et à ceux qui provoquent des dommages à l'ADN. On a d'abord pensé que le MPF était contrôlé par le taux de cyclines spécifiques de la phase M, mais il est aujourd'hui évident que ce n'est pas le cas.

La cycline de la phase M est nécessaire au fonctionnement du MPF, mais son activité est contrôlée par une phosphorylation inhibitrice de l'élément kinase, Cdc2. Dans ce processus, le signal critique est l'élimination des phosphates inhibiteurs par une protéine, une phosphatase. Cela donne un commutateur moléculaire basé sur une rétroaction positive parce que le MPF actif active encore sa propre phosphatase d'activation.

Le point de contrôle évalue la balance entre les kinases qui ajoutent des phosphates et la phosphatase qui les élimine. Les dommages subis par l'ADN agissent par une voie complexe incluant une détection des dommages et une réponse qui inverse la balance au profit de la phosphorylation inhibitrice du MPF. Nous verrons plus tard comment certains cancers évitent cette inhibition.

Le complexe stimulant l'anaphase

L'aspect moléculaire précis du système de détection au point de contrôle fusorial n'est pas clair. La présence de tous les chromosomes dans la plaque métaphasique et la tension sur les microtubules entre les pôles sont importantes. Le signal est transmis par le **complexe stimulant l'anaphase**, aussi appelé *cyclosome* (APC/C, pour *anaphase-promoting factor*).

Le rôle de l'APC/C est le déclenchement de l'anaphase elle-même. Comme on l'a vu, les chromatides sœurs sont encore unies en métaphase par le complexe protéique de cohésine. APC n'agit pas directement sur la cohésine, mais en marquant une protéine appelée *sécurine* pour qu'elle soit détruite. La securine est un inhibiteur d'une autre protéase, la *séparase*, qui semble spécifique d'un élément du complexe de cohésine. Quand l'inhibition est levée, la séparase détruit la cohésine.

On a analysé en détail ce mécanisme dans la levure qui se reproduit par bourgeonnement, où l'on a montré que la séparase dégrade spécifiquement un élément de la cohésine appelé Scc1. Il en résulte une libération des chromatides sœurs et leur brusque déplacement vers les deux pôles du fuseau en anaphase.

Chez les vertébrés, la plus grande partie de la cohésine est éliminée des chromatides sœurs pendant la condensation des chromosomes, la cohésine étant peut-être remplacée par la condensine. En métaphase, la majeure partie de la cohésine qui reste sur les chromatides des vertébrés est concentrée au centromère (figure 10.10). La destruction de cette cohésine explique le déplacement des chromosomes en anaphase et l'apparente « division » des centromères.

L'APC/C joue plusieurs rôles en mitose : il active la protéase qui élimine les cohésines reliant les chromatides sœurs et il est nécessaire pour la destruction des cyclines mitotiques pour sortir la cellule de la mitose. Le complexe APC/C marque les protéines à détruire par le protéasome, organe responsable de la dégradation contrôlée des protéines (chapitre 16). Le signal pour la dégradation d'une protéine est l'addition d'une molécule d'*ubiquitine*, et l'APC/C fonctionne comme ubiquitine ligase. Une meilleure connaissance de l'APC/C et de ses fonctions montre que son activité constitue un régulateur essentiel du cycle cellulaire.

Chez les eucaryotes pluricellulaires, beaucoup de Cdk et de signaux externes agissent sur le cycle cellulaire

La principale différence entre les animaux plus complexes et les eucaryotes unicellulaires comme les champignons et les protistes est double : d'une part, de nombreuses Cdk contrôlent le cycle, alors qu'il n'y en a qu'une chez les levures et, d'autre part, les cellules animales répondent à des signaux externes plus divers que les levures, qui réagissent surtout aux signaux nécessaires à l'union sexuelle.

Les eucaryotes supérieurs possèdent plus d'enzymes Cdk et plus de cyclines susceptibles de s'associer à ces multiples Cdk, mais leur rôle est fondamentalement le même que dans le cycle de la levure. La figure 10.21 représente un cycle cellulaire plus complexe. Ces contrôles plus complexes permettent l'intégration de plus d'informations dans le contrôle du cycle. Avec l'évolution de formes d'organisation plus complexes (tissus, organes et systèmes d'organes), des formes plus complexes de contrôle du cycle cellulaire ont également évolué.

L'organisation d'un organisme pluricellulaire ne peut perdurer sans une limitation sévère de la prolifération cellulaire – de sorte que

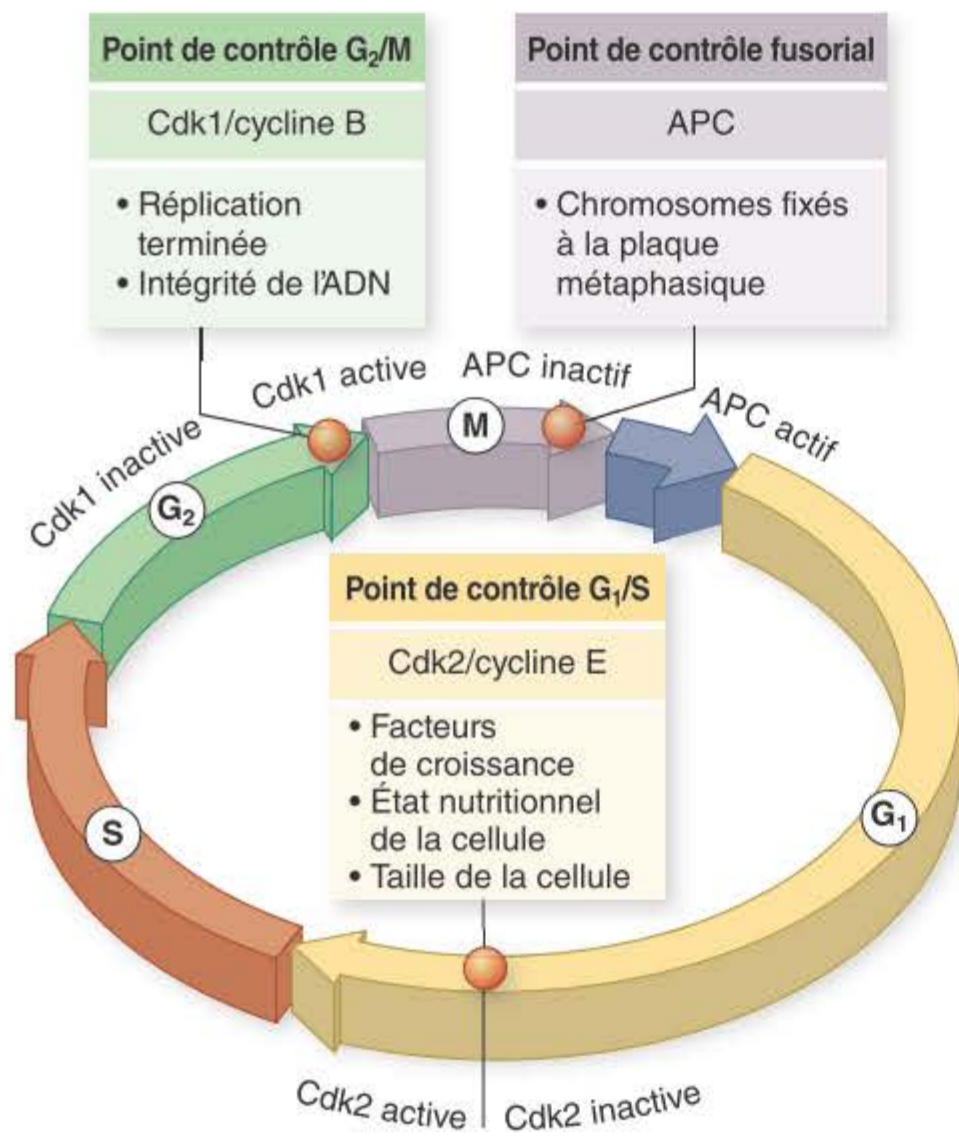


Figure 10.21 Les points de contrôle du cycle cellulaire des mammifères. Ce cycle cellulaire est plus complexe. Il est encore contrôlé par trois points de contrôle principaux. Ces points intègrent les signaux internes et externes contrôlant la progression dans le cycle. Ces influx contrôlent l'état de deux complexes Cdk-cyclines différents et du complexe favorisant l'anaphase (APC).

certaines cellules seulement se divisent, et seulement à des moments appropriés. Le moyen utilisé par les cellules pour inhiber la croissance des autres cellules apparaît dans les cellules de mammifères en culture : une couche unique de cellules se répand sur la plaque de culture jusqu'à ce que le bord en croissance des cellules entre en contact avec ses voisines ; les cellules cessent alors de se diviser. Si l'on élimine une partie des cellules, les voisines remplissent rapidement le secteur libre et cessent de nouveau leurs divisions quand elles arrivent au contact d'autres.

Comment les cellules peuvent-elles percevoir la densité de la culture cellulaire autour d'elles ? Quand elles arrivent au contact d'autres, des protéines réceptrices de la membrane plasmique activent la transmission d'un signal qui inhibe l'action des Cdk, empêchant ainsi l'entrée dans le cycle cellulaire.

Facteurs de croissance et cycle cellulaire

Les facteurs de croissance agissent en déclenchant les systèmes de transmission intracellulaires. Par exemple, les fibroblastes possèdent, sur leur membrane plasmique, de nombreux récepteurs d'un des premiers facteurs de croissance identifiés, le **facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF, pour platelet-derived growth factor)**. Le récepteur de PDGF est une protéine kinase réceptrice (RTK) qui déclenche une cascade de MAP kinases stimulant la division cellulaire (voir chapitre 9).

PDGF a été découvert lorsque les chercheurs ont constaté que les fibroblastes ne pouvaient croître et se diviser que si le milieu de culture contenait du sérum sanguin. Le sérum est le liquide du sang qui reste après la coagulation. Le plasma sanguin, le liquide dont on a éliminé les

cellules sans coagulation, n'agissait pas. Les chercheurs ont supposé que les plaquettes des caillots sanguins libéraient, dans le sérum, un ou plusieurs facteurs nécessaires à la croissance des fibroblastes. Ils isolèrent finalement ce facteur et l'appelèrent PDGF.

Les facteurs de croissance comme PDGF peuvent passer outre les contrôles cellulaires susceptibles d'inhiber la division cellulaire. Quand un tissu est blessé, un caillot se forme et la libération de PDGF déclenche la division des cellules voisines, participant à la guérison de la blessure. Une quantité minimale de PDGF (environ 10^{-10} M) suffit pour stimuler la division cellulaire.

Caractéristiques des facteurs de croissance

On a isolé plus de 50 protéines différentes fonctionnant comme facteurs de croissance, et il en existe probablement d'autres. Un récepteur spécifique de la surface cellulaire reconnaît chaque facteur de croissance, son site de liaison s'adaptant avec précision à celui du facteur de croissance. Ces récepteurs de facteurs de croissance sont souvent à l'origine de cascades de MAP kinases dont la dernière kinase pénètre dans le noyau et active des facteurs de transcription par phosphorylation. Ces facteurs de transcription stimulent la production de cyclines G_2 et des protéines nécessaires à la progression du cycle cellulaire (figure 10.22).

La sélectivité des cellules à l'égard d'un facteur de croissance particulier dépend de la présence, sur les cellules cibles, de son récepteur spécifique. Certains facteurs de croissance, comme PDGF et le facteur de croissance épidermique (EGF), affectent une large gamme de types cellulaires, tandis que d'autres n'agissent que sur des types spécifiques. Par exemple, le facteur de croissance des nerfs (NGF) favorise la croissance de certaines classes de neurones et l'érythropoïétine déclenche la division des précurseurs d'érythrocytes. La plupart des cellules animales ont besoin d'une combinaison de plusieurs facteurs de croissance différents pour surmonter les différents contrôles qui empêchent la division cellulaire.

Le stade G_0

Si les cellules ne possèdent pas les facteurs de croissance appropriés, elles s'arrêtent au point de contrôle G_1 du cycle cellulaire. Leur croissance et leur division étant arrêtées, elles restent à ce stade de repos G_0 .

La faculté d'entrer en G_0 est à l'origine de l'incroyable diversité observée dans la longueur du cycle cellulaire dans les différents tissus. Les cellules épithéliales tapissant l'intestin humain se divisent plus de deux fois par jour, renouvelant constamment cette assise cellulaire. Par contre, les cellules du foie ne se divisent qu'après un an ou deux, restant la plupart du temps au stade G_0 . Les neurones et les cellules musculaires adultes ne sortent généralement jamais de G_0 .

Le cancer est une déficience du contrôle du cycle cellulaire

Chez les humains, le **cancer** est une maladie due à la croissance illimitée et incontrôlée des cellules. Il s'agit essentiellement d'une maladie de la division cellulaire – d'une déficience dans le contrôle de la division cellulaire.

Le gène p53

On a identifié un des principaux acteurs dans ce système de contrôle. Officiellement baptisé *p53*, ce gène joue un rôle clé au point de contrôle G_1 de la division cellulaire.

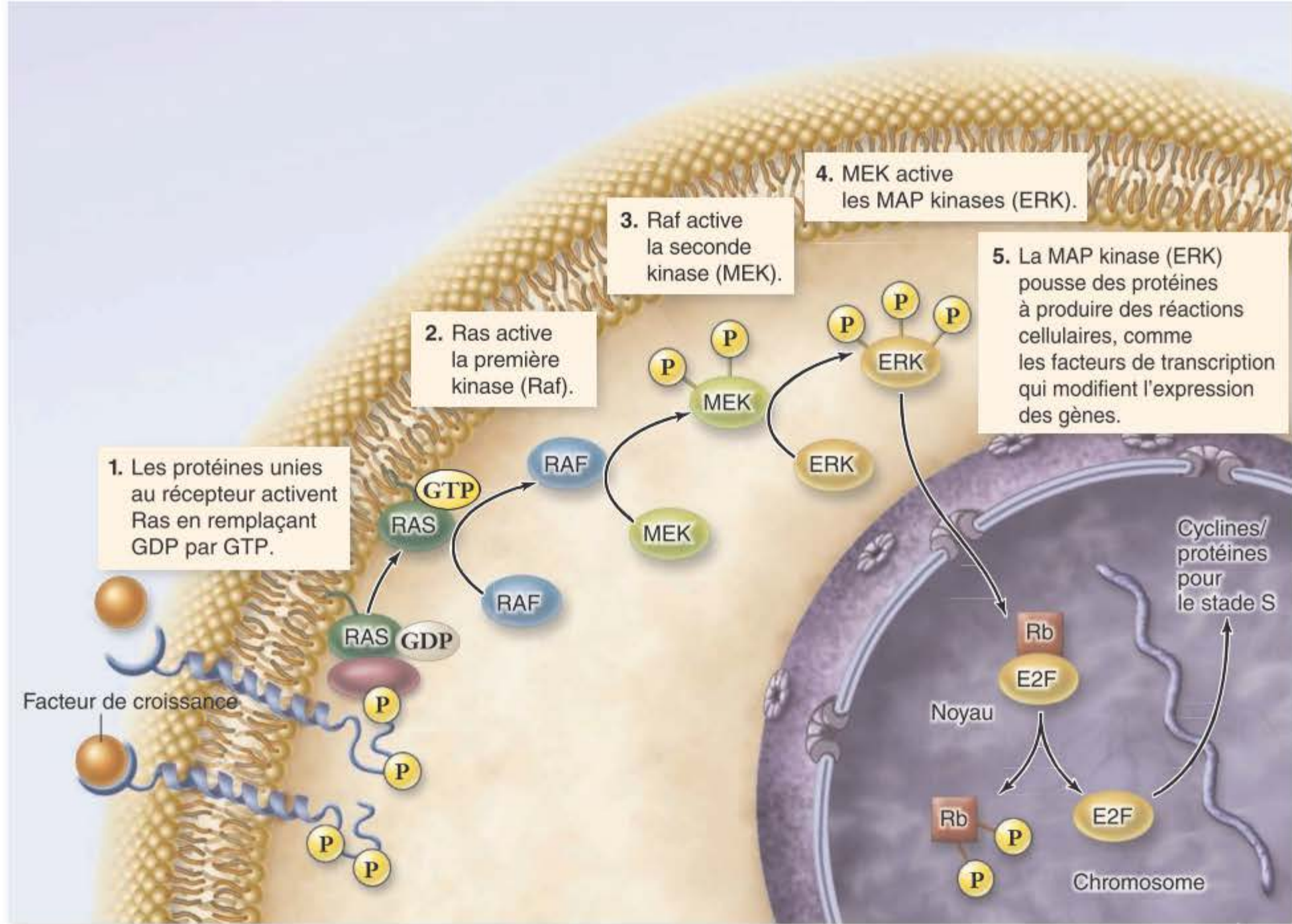


Figure 10.22 Voie de transmission de la prolifération cellulaire. L'union d'un facteur de croissance met en route une voie de transmission intracellulaire de MAP kinase (décrite au chapitre 9) qui active les protéines de régulation du noyau déclenchant la division cellulaire. Dans cet exemple, quand la protéine nucléaire du rétinoblastome (Rb) est phosphorylée, une autre protéine nucléaire (le facteur de transcription E2F) est libérée et peut ainsi stimuler la production de la cycline et des autres protéines nécessaires pour le stade S.

Le produit du gène, la protéine p53, contrôle l'intégrité de l'ADN, vérifiant qu'il n'est pas endommagé. Si elle détecte de l'ADN endommagé, elle arrête la division cellulaire et stimule l'activité d'enzymes spéciales pour réparer les dégâts. Dès que l'ADN a été réparé, p53 permet la poursuite de la division cellulaire. Quand l'ADN ne peut être réparé, p53 ordonne alors à la cellule de se suicider.

En arrêtant la division des cellules endommagées, p53 empêche le développement de nombreuses cellules mutées ; on le considère donc comme un **gène suppresseur de tumeurs**, bien que ses activités ne se limitent pas à la prévention du cancer. Les scientifiques ont constaté que p53 est totalement absent ou endommagé et hors d'usage dans la majorité des cellules cancéreuses examinées. C'est précisément

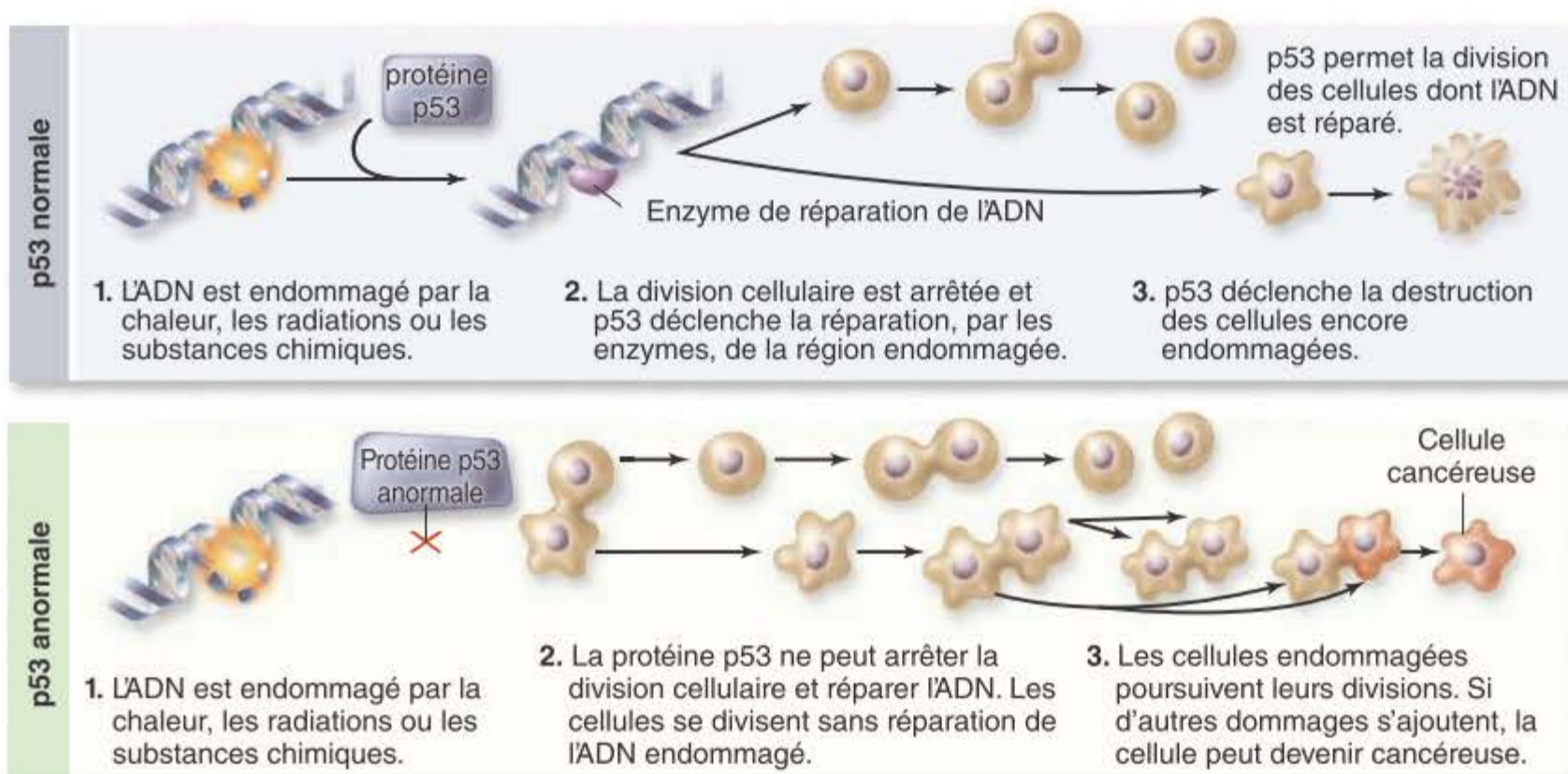


Figure 10.23 Division cellulaire, cancer et protéine p53.

La protéine normale p53 contrôle l'ADN, détruisant les cellules atteintes de dommages irréparables dans leur ADN. La protéine p53 anormale ne peut arrêter la division cellulaire et réparer l'ADN. Si les cellules endommagées prolifèrent, un cancer se développe.

parce que *p53* ne fonctionne pas que les cellules cancéreuses sont capables de subir des divisions répétées sans être arrêtées au point de contrôle G_1 (figure 10.23).

Les proto-oncogènes

La maladie que nous appelons cancer est en réalité un ensemble de nombreuses maladies, en rapport avec le tissu affecté. Dans tous les cas, le point commun est une perte du contrôle du cycle cellulaire. La recherche a identifié de nombreux gènes, appelés **oncogènes**, capables, après leur introduction dans une cellule, de la transformer en une cellule cancéreuse. Cette identification a ensuite conduit à la découverte de **proto-oncogènes**, qui sont des gènes cellulaires normaux, devenant oncogènes après mutation.

L'action des proto-oncogènes est souvent en rapport avec la transmission de signaux par des facteurs de croissance et leur mutation peut conduire à la perte de contrôle de la croissance de multiples façons. Certains proto-oncogènes codent des récepteurs de facteurs de croissance et d'autres codent des protéines intervenant dans la transmission des signaux agissant après les récepteurs de facteurs de croissance. Si un récepteur de facteur de croissance subit une mutation et reste constamment « on », la cellule ne dépend plus du facteur de croissance. C'est comme un interrupteur bloqué : la lumière restera toujours allumée. Les récepteurs de PDGF et EGF appartiennent à cette catégorie de proto-oncogènes. Il suffit qu'un seul exemplaire du proto-oncogène soit muté pour que la division soit incontrôlée ; cette modification agit donc comme une mutation dominante.

Le nombre de proto-oncogènes identifiés s'est accru au cours des années pour dépasser 50. Cette voie de recherche fait le pont entre ce que nous connaissons du cancer et des mécanismes moléculaires participant au contrôle du cycle cellulaire.

Les gènes suppresseurs de tumeurs

Après la découverte des proto-oncogènes, on a identifié une deuxième catégorie de gènes associés au cancer : les gènes suppresseurs de tumeurs. Nous avons déjà signalé que le gène *p53* agit comme un suppresseur de tumeurs, et il en existe beaucoup d'autres.

Le premier suppresseur de tumeurs identifié fut le **gène de susceptibilité au rétinoblastome (*Rb*)**, qui prédispose les individus à une forme de cancer rare affectant la rétine de l'œil. En dépit du fait qu'une cellule hétérozygote pour un gène *Rb* mutant soit normale, il est hérité comme dominant dans les familles. C'est parce qu'une seule copie mutante de *Rb* héritée signifie qu'il ne reste qu'une seule « bonne » copie et, pendant les centaines de milliers de divisions qui se succèdent au cours du développement de la rétine, toute erreur entraînant l'altération de l'unique bonne copie aboutit à une cellule cancéreuse. Une seule cellule cancéreuse dans la rétine entraîne alors la formation d'un rétinoblastome.

Le rôle de la protéine *Rb* dans le cycle cellulaire est l'intégration des signaux provenant des facteurs de croissance. On désigne cette protéine comme une « protéine poche » parce qu'elle possède des poches de liaison à d'autres protéines. Son rôle consiste donc à s'unir à des protéines de régulation importantes et à les empêcher de stimuler la production de protéines du cycle cellulaire dont il a déjà été question dans cette section, comme les cyclines et Cdk (voir figure 10.21).

L'union de *Rb* à d'autres protéines est contrôlée par phosphorylation : quand cette protéine est déphosphorylée, elle peut s'unir à

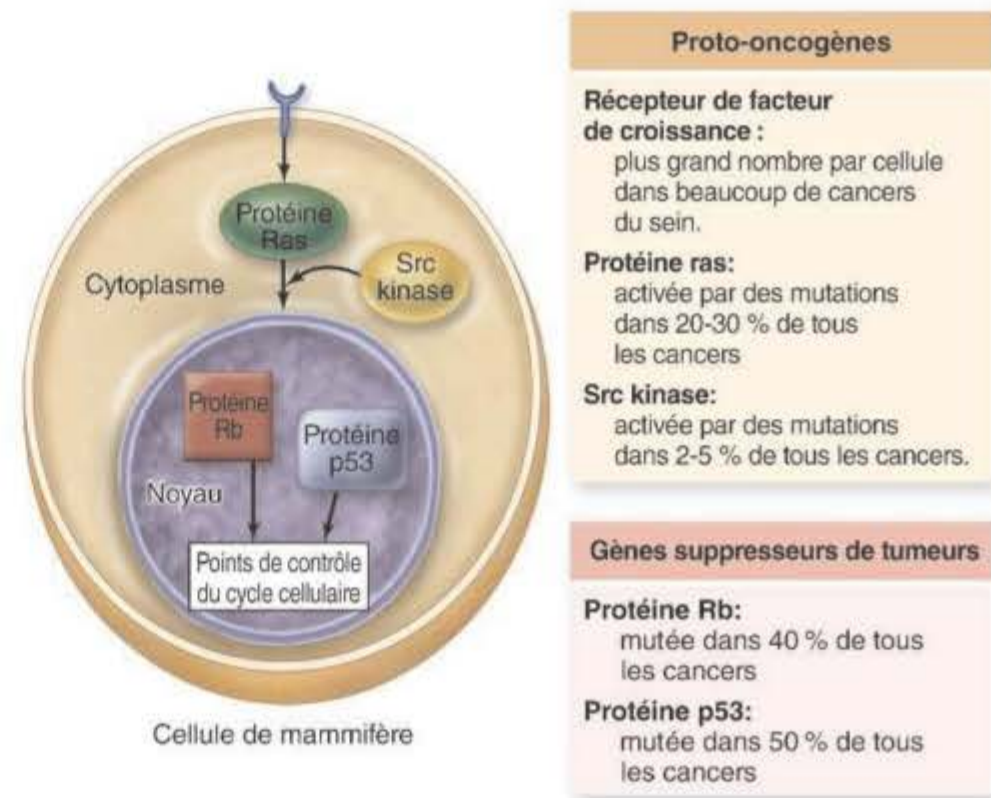


Figure 10.24 Protéines clés associées aux cancers humains.

La mutation des gènes codant les éléments essentiels de la voie de transmission de la division cellulaire est responsable de nombreux cancers. On y trouve les proto-oncogènes codant des récepteurs de facteurs de croissance, des relais protéiques comme la protéine Ras et des kinases comme Src, qui agit après Ras, et les récepteurs de facteurs de croissance. Les mutations détruisant les protéines suppresseurs de tumeurs, comme Rb et *p53*, favorisent également le développement des cancers.

diverses protéines de régulation, mais elle perd cette faculté quand elle est phosphorylée. L'action des facteurs de croissance aboutit à la phosphorylation de la protéine *Rb* par une Cdk. Le cercle est ainsi refermé, parce que la phosphorylation de *Rb* libère les protéines de régulation et aboutit à la production des cyclines du stade S nécessaires à la cellule pour passer la frontière G_1/S et entamer la réplication des chromosomes.

La figure 10.24 illustre les types de gènes capables de provoquer un cancer après mutation.

Questions d'apprentissage 10.6

Les cyclines sont des protéines produites en synchronisme avec le cycle cellulaire. Elles forment des complexes avec les kinases dépendantes des cyclines pour conduire le cycle cellulaire. Il existe trois points de contrôle dans le cycle cellulaire : G_1/S , G_2/M et le point de contrôle fusorial. Le cycle cellulaire peut être arrêté à ces points de contrôle si le processus n'est pas correct. Le complexe stimulant l'anaphase/cyclosome (APC/C) déclenche l'anaphase en levant l'inhibition d'une protéase qui élimine la cohésine reliant les chromatides. La perte de contrôle du cycle cellulaire conduit au cancer, qui peut provenir de la combinaison de deux mécanismes de base : les proto-oncogènes qui deviennent oncogènes quand ils entrent en fonction et les gènes suppresseurs de tumeurs qui perdent leur fonction et permettent la prolifération des cellules.

- Comment pouvez-vous distinguer un gène suppresseur de tumeurs et un proto-oncogène ?



Résumé

10.1 Division des cellules bactériennes

La scissiparité est une forme simple de division cellulaire.

La division des cellules procaryotes est clonale et donne deux cellules identiques. La réplication de l'ADN bactérien et la division du chromosome sont des mécanismes concertés.

Des protéines contrôlent la séparation des chromosomes et la formation du septum.

La réplication de l'ADN débute à un point spécifique, l'origine, et progresse dans les deux sens jusqu'à un site spécifique de terminaison. Les chromosomes répliqués se dirigent vers les deux pôles pendant leur réplication. Les nouvelles cellules sont séparées par la formation d'un septum, ce qui implique l'insertion d'une nouvelle membrane et d'autres éléments cellulaires au milieu de la cellule. Un anneau de FtsZ et de protéines enrobées dans la membrane cellulaire se développe vers l'intérieur et divise la cellule en deux par étranglement.

10.2 Les chromosomes eucaryotes

Le nombre de chromosomes diffère selon les espèces.

L'addition et la perte de chromosomes sont généralement létales.

La structure des chromosomes eucaryotes est complexe.

Les chromosomes sont formés de chromatine, complexe d'ADN et de protéines. L'hétérochromatine ne s'exprime pas et l'euchromatine s'exprime. L'ADN d'un chromosome est une très longue fibre bicaténaire. Il est enroulé autour d'un cœur de huit histones pour former un nucléosome et les nucléosomes peuvent ensuite s'enrouler en une fibre de 30 nm en interphase. Pendant la mitose, les chromosomes sont encore condensés par enroulement des fibres de 30 nm autour d'un échafaudage protéique.

Après leur réplication, les chromosomes restent attachés au niveau d'un rétrécissement, le centromère, formé de séquences d'ADN répétées. Le chromosome consiste alors en deux chromatides sœurs unies au niveau du centromère par un complexe de protéines, les cohésines (figure 10.7).

10.3 Aperçu du cycle cellulaire eucaryote

Le cycle cellulaire se divise en cinq phases.

Les phases du cycle cellulaire sont l'intervalle 1 (G_1), la synthèse (S), l'intervalle 2 (G_2), la mitose et la cytokinèse (C). G_1 , S et G_2 constituent l'interphase, mitose et cytokinèse représentent ensemble la phase M.

La durée du cycle cellulaire diffère selon le type de cellule.

La longueur du cycle cellulaire diffère avec l'âge, le type cellulaire et l'espèce. Les cellules peuvent quitter G_1 et entrer dans une phase de repos appelée G_0 ; la phase G_0 peut être temporaire ou permanente.

10.4 L'interphase : préparation de la mitose

G_1 , S et G_2 sont les trois subdivisions de l'interphase. G_1 est la première phase de croissance ; pendant la phase S, l'ADN est synthétisé. G_2 se situe entre la phase S et la mitose.

Le centromère s'unit aux protéines assemblées en une structure en forme de disque appelée kinétochore, où les microtubules s'attachent pendant la mitose. L'ADN centromérique est répliqué, mais les deux brins sont maintenus par les cohésines.

10.5 La phase M : ségrégation des chromosomes et division du contenu de la cellule (figure 10.11)

L'appareil mitotique se forme pendant la prophase.

En prophase, les chromosomes se condensent, le fuseau se forme et l'enveloppe nucléaire se désagrège. Dans les cellules animales, des paires de centrioles se séparent et migrent aux deux côtés de la cellule, établissant l'axe de la division nucléaire.

Pendant la prométaphase, les chromosomes se fixent au fuseau.

En métaphase, les chromosomes s'alignent à l'équateur.

Les chromatides de chaque chromosome sont reliés aux deux pôles par les microtubules de kinétochore. Ils restent à l'équateur de la cellule à cause de la tension qui les tire vers les deux pôles.

Les chromosomes se séparent en anaphase.

À ce moment, les cohésines unissant les chromatides au niveau des centromères sont détruites et les chromatides sont tirés vers les deux pôles. Ce déplacement constitue l'anaphase A, et l'écartement des pôles est l'anaphase B.

Le noyau se reforme pendant la télophase.

La télophase est l'inverse de la prophase ; elle prépare la cellule pour la cytokinèse.

Dans les cellules animales, un anneau d'actine sépare les cellules filles.

Un anneau contractile situé sous la membrane se contracte pendant la cytokinèse.

Dans les cellules végétales, une plaque cellulaire sépare les cellules filles.

La fusion de vésicules produit une nouvelle membrane au milieu de la cellule et forme la plaque cellulaire.

Chez les champignons et certains protistes, les noyaux fils se séparent pendant la cytokinèse.

10.6 Contrôle du cycle cellulaire (figure 10.18)

On a découvert des facteurs contrôlant le cycle cellulaire.

Des expériences ont montré l'existence de régulateurs positifs de la mitose et de protéines produits en synchronisme avec le cycle cellulaire (les cyclines). Les régulateurs positifs sont des kinases cycline-dépendantes (Cdk). Les Cdk sont des complexes formés d'une kinase et d'une molécule régulatrice, une cycline. Elles phosphorylent des protéines pour diriger le cycle cellulaire.

Le cycle cellulaire peut être arrêté à trois points de contrôle.

Les points de contrôle sont des points auxquels la cellule peut juger l'exactitude du mécanisme et l'arrêter si nécessaire. Le point de contrôle G_1/S est un engagement dans la division ; le point de contrôle G_2/M s'assure de l'intégrité de l'ADN et le point de contrôle fusorial garantit que tous les chromosomes sont attachés aux fibres du fuseau et orientés vers les deux pôles.

Les kinases dépendantes des cyclines conduisent le cycle cellulaire.

Le cycle progresse grâce à l'action des Cdk. La levure ne possède qu'une enzyme CDK, les vertébrés en ont plus de quatre. Pendant le stade G_1 , la cycline G_1 se combine avec la kinase Cdc2 pour produire une Cdk qui déclenche l'entrée dans le stade S.

Le complexe promoteur de l'anaphase/cyclosome (APC/C) active une protéase qui élimine les cohésines unissant les chromatides sœurs ; cela déclenche l'anaphase, la séparation des chromatides et leur transfert vers les deux pôles. APC/C déclenche aussi la destruction des cyclines mitotiques pour sortir de la mitose.

Chez les eucaryotes pluricellulaires, beaucoup de Cdk et de signaux externes agissent sur le cycle cellulaire.

Des facteurs de croissance, comme le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), stimulent la division cellulaire. Ils agissent par une cascade de MAP kinases conduisant à la production de cyclines et à l'activation de Cdk qui stimulent la division cellulaire dans les fibroblastes quand des tissus sont blessés.

Le cancer est une déficience du contrôle du cycle cellulaire.

Les mutations des proto-oncogènes ont des effets dominants et induisent une fonction aboutissant au cancer. Les mutations des gènes suppresseurs de tumeurs sont récessives ; le non-fonctionnement des deux copies conduit au cancer.



Questions

- Chez les procaryotes, la scissiparité n'exige pas
 - une réplication de l'ADN.
 - une élongation de la cellule.
 - la séparation des cellules filles par formation d'un septum..
 - l'assemblage de l'enveloppe nucléaire.
- La chromatine est formée
 - d'ARN et protéine.
 - de chromosomes.
 - de chromatides sœurs.
 - d'ADN et protéine.
- Qu'est-ce qu'un nucléosome ?
 - Une région du noyau contenant l'euchromatine
 - Une région de l'ADN enroulée autour des histones
 - Une région du chromosome composée de multiples boucles de chromatine
 - Une fibre de 30 nm dans la chromatine
- Quel est le rôle des cohésines dans la division cellulaire ?
 - Elles organisent l'ADN des chromosomes en structures très condensées.
 - Elles relient l'ADN des chromatides sœurs.
 - Elles aident les cellules à se diviser en deux cellules filles.
 - Elles relient les microtubules et les chromosomes.
- Le kinétochore est une structure fonctionnant pour
 - relier le centromère aux microtubules.
 - relier les centrioles aux microtubules.
 - participer à la condensation des chromosomes.
 - participer à la cohésion des chromosomes.
- Les chromatides sœurs se séparent en
 - prophase.
 - prométaphase.
 - anaphase.
 - télophase.
- Pourquoi la cytokinèse est-elle une partie importante de la division cellulaire ?
 - Elle est responsable de la séparation correcte de l'information génétique.
 - Elle est responsable de la séparation correcte du contenu cytoplasmique.
 - Elle déclenche le passage de la cellule par le cycle cellulaire.
 - Elle permet aux cellules de s'arrêter aux points de contrôle.
- Quelles étapes du cycle cellulaire sont des engagements irréversibles ?
 - Le point de contrôle S/G₂
 - Le point de contrôle G₁/S
 - L'anaphase
 - Les réponses b et c sont correctes
- Génétiquement, les proto-oncogènes fonctionnent comme dominants parce que
 - chaque proto-oncogène est représenté par un seul exemplaire dans le génome.
 - ils agissent de façon active pour mettre en route le cycle cellulaire.
 - ils agissent de façon négative pour arrêter le cycle cellulaire.
 - il faut que les deux copies du génome soient modifiées pour que leur fonctionnement soit altéré.
- Le passage de la métaphase à l'anaphase exige
 - l'apparition d'une nouvelle force pour écarter les chromatides.
 - une augmentation de la force exercée sur les chromatides sœurs pour les séparer.
 - la réplication complète des centromères pour écarter les chromosomes.
 - la disparition de la cohésion entre les chromatides sœurs.
- La principale différence entre la division cellulaire des bactéries et celle des eucaryotes est que
 - les bactéries n'ayant qu'un seul chromosome, elles peuvent compter le nombre de copies dans la cellule.
 - les eucaryotes marquent leurs chromosomes pour les identifier et les bactéries ne le font pas.
 - la réplication de l'ADN bactérien et la séparation des chromosomes sont des processus concertés, mais séparés dans le temps chez les eucaryotes.
 - rien de cela.
- Dans les cellules animales, la cytokinèse est effectuée par un anneau contractile avec de l'actine. Chez les bactéries, le processus apparenté est
 - la ségrégation des chromosomes, qui paraît aussi utiliser une protéine de type actine.
 - le cloisonnement par un anneau de protéine FtsZ, proche de l'actine.
 - la cytokinèse, qui exige la formation d'une plaque cellulaire par fusion de vésicules.
 - le cloisonnement par un anneau de protéine FtsZ, protéine de type tubuline.

RÉVISION

- La régulation du cycle cellulaire est très complexe et implique beaucoup de protéines. Chez la levure, un complexe de cdc2 et de cycline mitotique est responsable du passage de la cellule par le point de contrôle G₂/M. L'activité de la kinase dépendante des cyclines cdc2 est inhibée quand elle est phosphorylée par la kinase Wee-1. Quel serait le phénotype d'une levure mutante pour Wee-1 ? Quels autres gènes pourraient être modifiés dans une souche mutante déficiente pour Wee-1 afin de permettre le fonctionnement normal des cellules ?
- Révisez ce que vous connaissez des voies de transmission (chapitre 9). Dessinez un schéma montrant comment un facteur de croissance (ligand) peut mener à la synthèse d'une cycline qui déclencherait le stade S.
- Comparez la façon dont les mutations des proto-oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs cellulaires peuvent conduire à des cellules cancéreuses

APPLICATIONS

- Les kinases dépendantes des cyclines (Cdk) sont régulées par
 - la destruction périodique des cyclines.
 - la fixation bipolaire des chromosomes au fuseau.
 - la synthèse d'ADN.
 - Les réponses b et c sont correctes.
- Les protéines du SMC bactérien, les cohésines eucaryotes et les condensines ont des structures similaires. Fonctionnellement, toutes
 - interagissent avec les microtubules.
 - peuvent fonctionner comme kinases.
 - interagissent avec l'ADN pour condenser ou maintenir les brins.
 - relier les chromosomes aux éléments du cytosquelette.