



▲ **Figure 12.1** Comment les cellules en division répartissent-elles leurs chromosomes entre les cellules filles ?

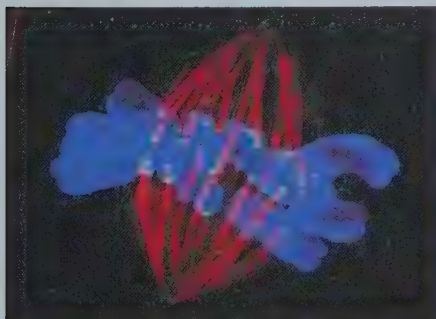
VOS OUTILS INTERACTIFS



Consultez votre **MANUEL NUMÉRIQUE**, qui vous donne accès aux **animations**, aux **exercices** et à la plateforme d'**anatomie interactive**.

CONCEPTS CLÉS

- 12.1** La plupart des divisions cellulaires donnent des cellules filles génétiquement identiques
- 12.2** La phase mitotique alterne avec l'interphase au cours du cycle cellulaire
- 12.3** Un mécanisme de régulation moléculaire gouverne le cycle cellulaire des eucaryotes



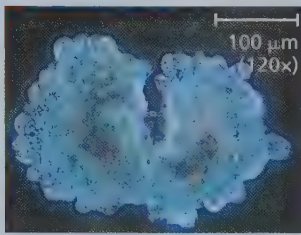
▲ Au cours de la division d'une cellule de potorou à long nez (*Potorous tridactylus*), les chromosomes (en bleu) sont attirés sur des protéines spécifiques (en vert) par des structures cellulaires (en rouge) et sont déplacés.

Les rôles clés de la division cellulaire

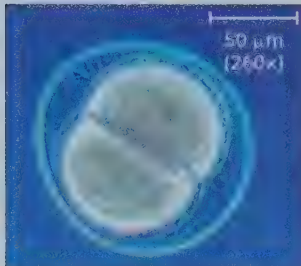
La capacité de se reproduire est l'une des caractéristiques qui distinguent les êtres vivants du monde inanimé ; comme toutes les fonctions biologiques, elle a des fondements cellulaires. En 1855, Rudolf Virchow, un médecin allemand, a formulé cette idée comme suit : « L'existence d'une cellule suppose obligatoirement la pré-existence d'une autre cellule, de la même manière que l'animal ne peut naître que d'un animal, et la plante d'une plante. » Il a résumé sa pensée en un axiome, *Omnis cellula e cellula*, qui signifie : « Chaque cellule naît d'une cellule. » La perpétuation de la vie repose sur la reproduction des cellules, ou la **division cellulaire**. Les micrographies confocales par fluorescence de la **figure 12.1** mettent en relief, en partant du coin supérieur gauche, les chromosomes au cours des différentes étapes de la division cellulaire d'un embryon de ver marin à deux cellules qui devient un embryon à quatre cellules.

La division cellulaire joue plusieurs rôles importants dans la vie d'un organisme. Lorsqu'une cellule procaryote se divise, c'est qu'elle se reproduit puisque le processus donne naissance à un nouvel organisme (une autre cellule). Et cela est également vrai de n'importe quel eucaryote unicellulaire, comme l'amibe de la **figure 12.2a**. Pour ce qui est des eucaryotes multicellulaires, la division cellulaire leur permet de se développer à partir d'une seule cellule : le zygote (cellule issue de la fécondation). L'embryon à deux cellules est la première étape du processus, illustré à la **figure 12.2b**. Et une fois que l'organisme multicellulaire a atteint la maturité, la division cellulaire se poursuit, renouvelant et remplaçant les cellules détruites par l'usure normale ou par les lésions. Ainsi, la division des cellules de la moelle osseuse produit sans cesse de nouvelles cellules sanguines (**figure 12.2c**).

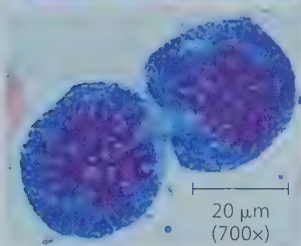
▼ **Figure 12.2** Les fonctions de la division cellulaire.



(a) **Reproduction asexuée.** L'amibe, un organisme eucaryote unicellulaire, se divise en deux cellules, chacune formant un individu complet (MP).



(b) **Croissance et développement.** Cette micrographie montre un embryon de dollar des sables (embranchement des échinodermes) peu après la division du zygote en deux cellules (MP).



(c) **Régénération des tissus.** Ces cellules de moelle osseuse, issues de la division d'une cellule mère, donneront naissance à de nouvelles cellules sanguines (MP).

Le processus de division cellulaire fait partie intégrante du **cycle cellulaire**, qui se définit comme la suite ordonnée d'événements qui marquent la vie d'une cellule depuis le moment où elle est formée à partir de la cellule mère jusqu'à sa propre division en deux cellules filles. (Ici, les qualificatifs *mère* et *filles* décrivent la relation qu'entretiennent les cellules et n'ont aucune connotation de genre.) Une des fonctions capitales de la division cellulaire est de transmettre un matériel génétique identique aux cellules filles. Dans ce chapitre, vous apprendrez comment la division cellulaire permet de distribuer du matériel génétique identique aux deux cellules issues de la division. Après l'étude détaillée de la division cellulaire chez les eucaryotes et les bactéries, vous examinerez le mécanisme de régulation moléculaire qui gouverne le cycle cellulaire et vous verrez ce qui peut arriver quand ce mécanisme se dérègle. Comme le dysfonctionnement du cycle cellulaire joue un rôle important dans l'apparition du cancer, ce domaine de la biologie cellulaire occupe de nombreux chercheurs.

CONCEPT **12.1**

La plupart des divisions cellulaires donnent des cellules filles génétiquement identiques

Une entité aussi complexe que la cellule ne se reproduit pas par simple segmentation; ce n'est pas une bulle de savon qui grossit et

se scinde en deux. Chez les eucaryotes comme chez les procaryotes, la division cellulaire par mitose distribue un matériel génétique identique (soit le même ADN) aux deux cellules filles. (L'exception à cette règle est la méiose, le type particulier de division cellulaire eucaryote qui peut produire des spermatozoïdes et des ovules.) Sa propriété la plus remarquable est la fidélité de la transmission du génome d'une génération de cellules à la suivante. Une cellule en voie de division copie tout son ADN, le répartit également à ses deux extrémités, puis se divise en deux cellules filles.

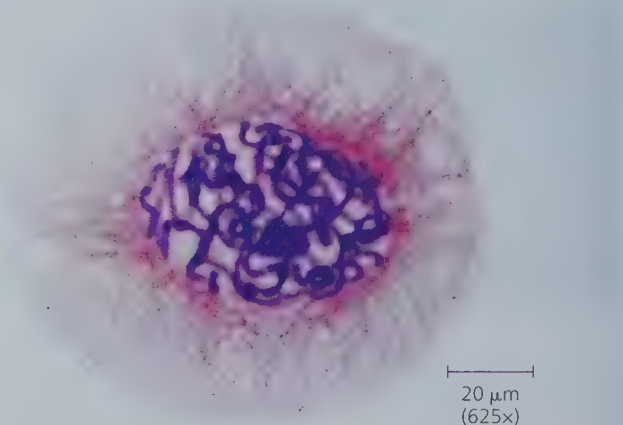
L'organisation cellulaire du matériel génétique

L'information génétique (ADN) dont une cellule hérite est le **génome**. Alors que celui des cellules procaryotes est souvent constitué d'une longue et unique molécule d'ADN, celui des cellules eucaryotes se compose d'un grand nombre de molécules d'ADN. La longueur de toutes les molécules d'ADN d'une cellule eucaryote mises bout à bout est considérable. Par exemple, l'ADN d'une cellule humaine typique mesure environ 2 m, ce qui équivaut à 250 000 fois le diamètre de la cellule. Cependant, pour que la cellule puisse se diviser pour former des cellules filles génétiquement identiques, tout cet ADN doit être répliqué (copié), et les deux exemplaires qui en résultent doivent être distribués de façon que chacune des cellules filles reçoive un génome complet.

Si la réplication et la distribution d'une si grande quantité d'ADN sont possibles, c'est parce que les molécules d'ADN forment des **chromosomes**. Ceux-ci doivent leur nom au fait qu'ils retiennent certains colorants en microscopie (du grec *chrōma*, «couleur», et *sōma*, «corps») (**figure 12.3**). Chaque chromosome eucaryote consiste en une très longue molécule d'ADN associée à de nombreuses protéines (voir la figure 6.9) et divisée en des centaines ou des milliers de gènes – les unités d'information qui déterminent les caractères d'un organisme. Les diverses protéines associées à l'ADN maintiennent la structure des chromosomes ou concourent à la régulation de l'activité des gènes. On appelle **chromatine** ce complexe d'ADN et de protéines qui

▼ **Figure 12.3** Les chromosomes d'une cellule eucaryote.

Les chromosomes (en violet) sont bien visibles dans le noyau de cette cellule de ce lys de sang africain (*Scadoxus multiflorus*), une plante de la famille des amaryllidacées. Les fins filaments rouges qu'on voit dans le cytoplasme entourant le noyau appartiennent au cytosquelette. Cette cellule se prépare à se diviser (MP).



constitue le matériau de base du chromosome. Comme vous le verrez bientôt, le degré de condensation de la chromatine d'un chromosome varie au cours de la division cellulaire.

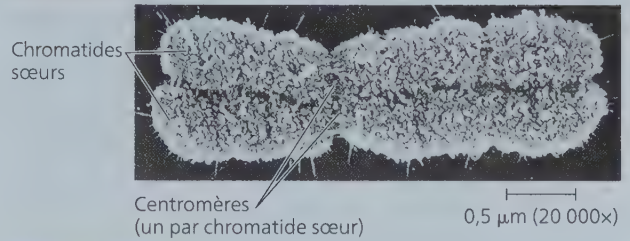
Toute espèce eucaryote possède dans le noyau de ses cellules un nombre caractéristique de chromosomes. Ainsi, chez l'humain, les **cellules somatiques** (toutes les cellules de l'organisme, sauf les cellules reproductrices matures) contiennent 46 chromosomes répartis en deux jeux de 23, chacun provenant d'un des deux parents. Les **gamètes** matures (les spermatozoïdes et les ovules) en contiennent deux fois moins, soit un seul jeu de 23 chromosomes. Le nombre de chromosomes dans les cellules somatiques varie considérablement selon les espèces; les choux (*Brassica olearacea*) en ont 18; les chats (*Felis domesticus*), 38; les chimpanzés (*Pan troglodytes*), 48; les éléphants d'Asie et d'Afrique (*Elephas maximus* et *Loxodonta spp.*), 56; les chiens (*Canis familiaris*), 78; les hérissons africains (*Atelerix spp.*), 90; et les ménuphars (*Nymphaea alba*), 160. Deux espèces différentes peuvent évidemment avoir le même nombre de chromosomes, mais les gènes portés par ces chromosomes sont différents. Nous allons maintenant nous pencher sur le comportement des chromosomes durant la division cellulaire.

La distribution des chromosomes durant la division cellulaire eucaryote

Sauf durant la division cellulaire et même pendant la réplication de l'ADN qui prépare à la division, chaque chromosome a la forme d'une longue et fine fibre de chromatine. Après la réplication, cependant, les chromosomes se condensent. Comme nous le verrons au chapitre 16 (voir le concept 16.3), chaque fibre de chromatine s'enroule alors sur elle-même et se replie de manière très serrée, ce qui raccourcit environ un millier de fois les chromosomes et les épaissit à un point tel qu'on peut les voir au microscope photonique.

Chaque chromosome dédoublé se compose de deux **chromatides sœurs**, qui sont les copies exactes du chromosome initial (figure 12.4). Les deux chromatides, chacune contenant une molécule d'ADN identique, sont d'abord unies sur toute leur longueur par des complexes protéiques, les **cohésines**; c'est ce qu'on appelle la **cohésion des chromatides sœurs**. Chaque chromatide sœur possède un **centromère**, c'est-à-dire une zone spécialisée qui porte des séquences répétitives de l'ADN chromosomique et où les deux chromatides sont attachés plus étroitement. Ce lien étroit s'établit par l'intermédiaire de protéines qui reconnaissent l'ADN du centromère et s'y lient; d'autres protéines liées condensent l'ADN, ce qui donne au chromosome répliqué

▼ **Figure 12.4** Un chromosome humain répliqué et très condensé (MEB).



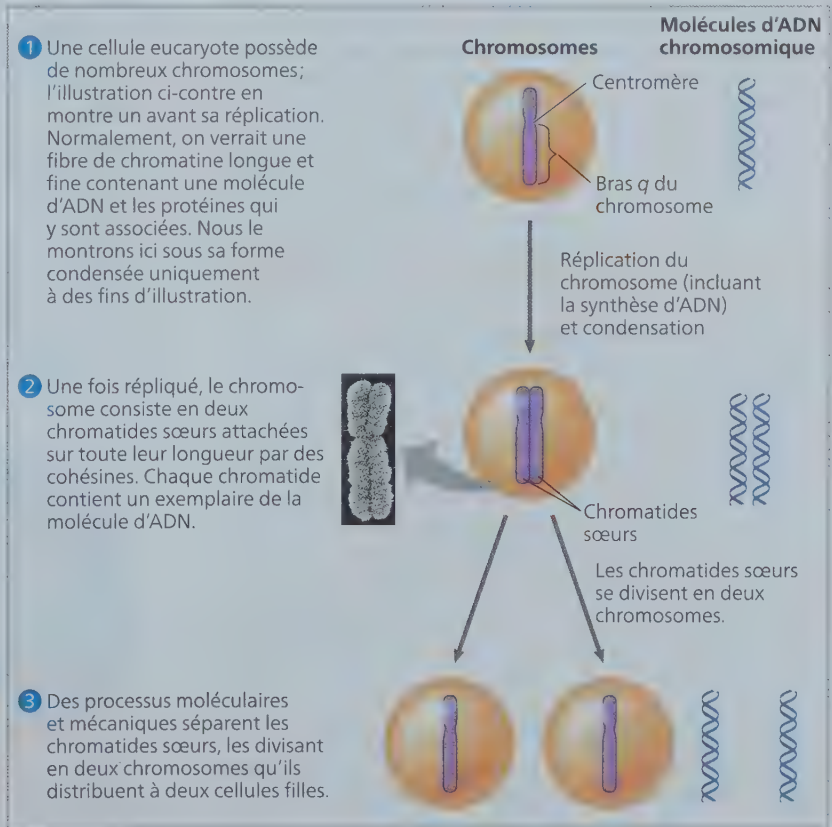
FAITES UN DESSIN ► Encercler une chromatide sœur du chromosome qu'on voit sur cette micrographie.

sa « taille fine ». Les parties d'une chromatide situées de part et d'autre du centromère s'appellent les bras (un chromosome non répliqué possède un centromère, reconnaissable par les protéines liées à cet endroit, et deux bras : le bras le plus court est appelé, par convention, le **bras p**, et le plus long, le **bras q**).

Plus tard dans le processus de la division cellulaire, les deux chromatides sœurs de chaque chromosome répliqué se séparent et se déplacent vers les deux nouveaux noyaux qui se forment, un à chaque extrémité de la cellule. Après leur séparation, chacune des chromatides sœurs devient un chromosome à part entière; c'est essentiellement l'étape où double le nombre de chromosomes durant la division cellulaire. Chaque nouveau noyau reçoit donc un jeu de chromosomes identiques à ceux du jeu de la cellule mère (figure 12.5). Généralement, la **mitose**

► **Figure 12.5** La réplication et la répartition des chromosomes pendant la mitose.

? Combien de bras possède le chromosome au numéro 2? Indiquez le moment dans la figure où un chromosome se divise en deux chromosomes.



- la division du matériel génétique du noyau - est immédiatement suivie de la **cytotcinèse**, la division du cytoplasme. Là où il n'y avait qu'une cellule, il s'en trouve désormais deux, chacune étant l'équivalent génétique de la cellule mère.

C'est à partir d'un simple zygote que la mitose et la cytotcinèse ont abouti aux 200 billions de cellules somatiques (200×10^{12}) qui composent votre organisme aujourd'hui. Et le même processus continue d'engendrer de nouvelles cellules pour remplacer celles qui sont mortes ou endommagées. Quant à vos cellules reproductrices matures (l'opposé des cellules somatiques), c'est-à-dire vos ovules ou vos spermatozoïdes, elles sont produites par une variante de la division cellulaire, la **méiose**. Celle-ci produit des cellules filles contenant un seul jeu de chromosomes, soit deux fois moins que la cellule mère. La méiose se produit uniquement dans des cellules spéciales des ovaires et des testicules (ou gonades). Chez l'humain, à la puberté, elle fait passer le nombre de chromosomes de 46 (deux jeux) à 23 (un jeu). (Attention! Les cellules somatiques, toujours issues de la mitose, contiennent 46 chromosomes; ce sont seulement les cellules reproductrices, issues de la méiose, qui en contiennent 23.) La fécondation ramène le nombre de chromosomes à 46 (deux jeux). Au chapitre 13, nous examinerons de plus près le rôle de la méiose dans la reproduction et l'hérédité. Pour l'instant, penchons-nous sur la mitose et sur l'ensemble du cycle cellulaire chez les eucaryotes.

RETOUR SUR LE CONCEPT 12.1

1. Combien de chromosomes a-t-on dessiné dans chaque partie de la figure 12.5? (Ne tenez pas compte de la micrographie de l'étape 2.)
2. **ET SI ?** ► Les cellules somatiques du poulet (*Gallus gallus*) possèdent 78 chromosomes. Combien de chromosomes le poulet hérite-t-il de chaque parent? Combien de chromosomes y a-t-il dans chaque gamète de poulet? Combien de chromosomes y a-t-il dans chaque cellule somatique de la progéniture du poulet?

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

CONCEPT 12.2

La phase mitotique alterne avec l'interphase au cours du cycle cellulaire

En 1882, l'anatomiste allemand Walther Flemming a mis au point un colorant qui lui a permis d'observer pour la première fois le comportement des chromosomes durant la mitose et la cytotcinèse chez des embryons de salamandre. (En fait, c'est Walther Flemming qui a inventé les termes *mitose* et *chromatine*.) Durant l'intervalle séparant une division cellulaire de la division cellulaire suivante, Flemming a cru que la cellule ne faisait que croître. Toutefois, on sait aujourd'hui qu'un certain nombre d'événements critiques ont lieu durant ce stade de développement de la cellule.

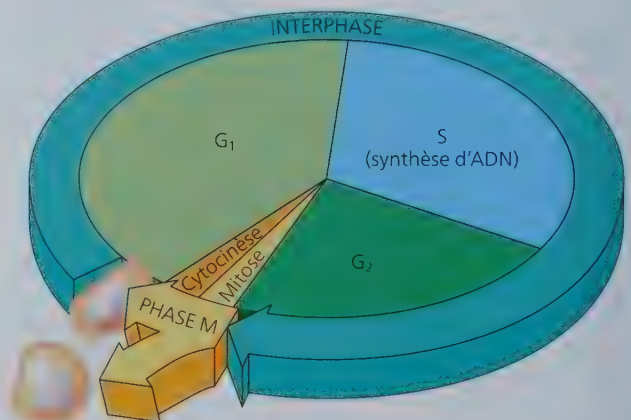
Les phases du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire se définit comme le processus correspondant à la vie d'une cellule, depuis sa formation par division de la cellule mère jusqu'à la fin de sa propre division en deux cellules

filles. La mitose ne constitue qu'une étape de ce processus (**figure 12.6**). En fait, la **phase M** (phase mitotique), qui comprend la mitose et la cytotcinèse, est l'étape la plus courte du cycle cellulaire. Elle alterne avec une période de croissance cellulaire appelée **interphase**, une étape beaucoup plus longue représentant généralement 90% de la durée du cycle. On subdivise l'interphase en trois phases, soit, dans l'ordre, la **phase G₁** (G₁ pour *first gap* ou premier intervalle), la **phase S** (S pour «synthèse d'ADN») et la **phase G₂** (deuxième intervalle). Les phases G ont été nommées *gap* (signifiant «interruption») au moment de leur découverte parce que les cellules semblaient être inactives, mais on sait maintenant que l'activité métabolique et la croissance sont intenses tout au long de l'interphase. Durant les trois phases de l'interphase, la cellule croît en synthétisant des protéines et en produisant des organites cytoplasmiques, comme les mitochondries et le réticulum endoplasmique. La réplication des chromosomes, cruciale pour la division cellulaire à venir, n'a toutefois lieu que pendant la phase S (nous reviendrons sur la synthèse, ou réplication, de l'ADN au concept 16.2). En somme, la cellule croît (G₁), copie ses chromosomes tout en continuant de croître (S), finit de se préparer pour la division cellulaire sans cesser de croître (G₂) et, enfin, se divise (M). Les cellules filles peuvent ensuite répéter le cycle.

Une cellule humaine type peut se diviser une fois en 24 heures. La phase M dure moins de 1 heure, tandis que la phase S prend environ de 10 à 12 heures, c'est-à-dire presque la moitié du cycle. Les phases G₁ et G₂ occupent le reste du temps. La phase G₂ prend habituellement de 4 à 6 heures. La phase G₁ a la durée la plus variable dans les différents types de cellules; dans notre exemple, G₁ dure environ de 5 à 6 heures. La durée du cycle cellulaire et la localisation relative des différentes phases dans le cycle varient considérablement d'une espèce à l'autre et d'un type de cellules à l'autre (embryonnaires ou

▼ **Figure 12.6 Le cycle cellulaire.** Dans une cellule en voie de division, la phase M (phase mitotique) alterne avec l'interphase, une période de croissance. La première partie de l'interphase s'appelle G₁. Elle correspond à une phase de croissance. Elle est suivie de la phase S, au cours de laquelle se produisent la réplication des chromosomes et une croissance cellulaire. Puis vient la dernière partie de l'interphase, la phase G₂. Pendant celle-ci, la croissance se poursuit. À l'interphase succède la phase M, durant laquelle la mitose divise le noyau de la cellule mère et répartit les chromosomes entre les noyaux fils, et accomplit la cytotcinèse en divisant le cytoplasme, produisant ainsi deux cellules filles.



adultes, par exemple). Certaines cellules d'un organisme multicellulaire se divisent rarement ou ne se divisent pas du tout; elles restent en phase G₁ (ou dans une phase reliée appelée phase G₀, dont nous parlerons plus loin dans ce chapitre) pour accomplir leur travail dans l'organisme – par exemple, sécréter des enzymes digestives dans le cas d'une cellule pancréatique.

Les films en accéléré montrant des cellules en cours de division révèlent que la mitose et la cytokinèse représentent un ensemble de changements ininterrompus. Pour les besoins de la description, toutefois, on subdivise la mitose en cinq phases: la **prophase**, la **prométaphase**, la **métaphase**, l'**anaphase** et la **télophase**. La cytokinèse chevauche les dernières étapes de la mitose et la termine. La **figure 12.7** montre les détails de ces phases dans une cellule animale. Nous vous recommandons d'examiner cette figure attentivement avant d'aborder les deux prochaines sections, qui traiteront en détail de la mitose et de la cytokinèse.

Le fuseau de division: une étude détaillée

Plusieurs événements de la mitose reposent sur une structure appelée **fuseau de division**, qui commence à se former dans le cytoplasme pendant la prophase. Le fuseau de division est un ensemble de fibres constituées de microtubules assemblés en faisceaux et associés à des protéines. Comme ils se désorganisent pendant la formation du fuseau de division, les autres microtubules du cytosquelette fournissent ses matériaux au fuseau de division. Les microtubules du fuseau de division allongent (se polymérisent) en incorporant des sous-unités de tubuline (voir le tableau 6.1) et raccourcissent (se dépolymérisent) en perdant des sous-unités.

Dans les cellules animales, l'assemblage des microtubules du fuseau de division commence dans le **centrosome**, un organe non membraneux qui organise les microtubules tout au long du cycle cellulaire (on le nomme également *centre organisateur des microtubules*). On trouve une paire de centrioles au cœur du centrosome, mais ces structures ne sont toutefois pas essentielles à la division cellulaire: si l'on détruit les centrioles de cellules animales au moyen d'un faisceau laser, on n'empêche ni la formation ni le fonctionnement du fuseau de division pendant la mitose. D'ailleurs, on ne trouve pas le moindre centriole dans les cellules végétales, ce qui n'empêche pas ces dernières de former des fuseaux de division.

Pendant l'interphase, dans les cellules animales, le centrosome se réplique et forme deux centrosomes situés à côté du noyau (voir la figure 12.7). Ceux-ci s'éloignent l'un de l'autre pendant la prophase et la prométaphase, et c'est à partir de ces deux centrosomes que les microtubules du fuseau de division rayonnent. À la fin de la prométaphase, les deux centrosomes se trouvent aux pôles de la cellule et deviennent les pôles du fuseau. Un *aster*, un ensemble de courts microtubules qui irradient autour du centrosome, apparaît. Le fuseau de division comprend les centrosomes, les microtubules du fuseau et les asters.

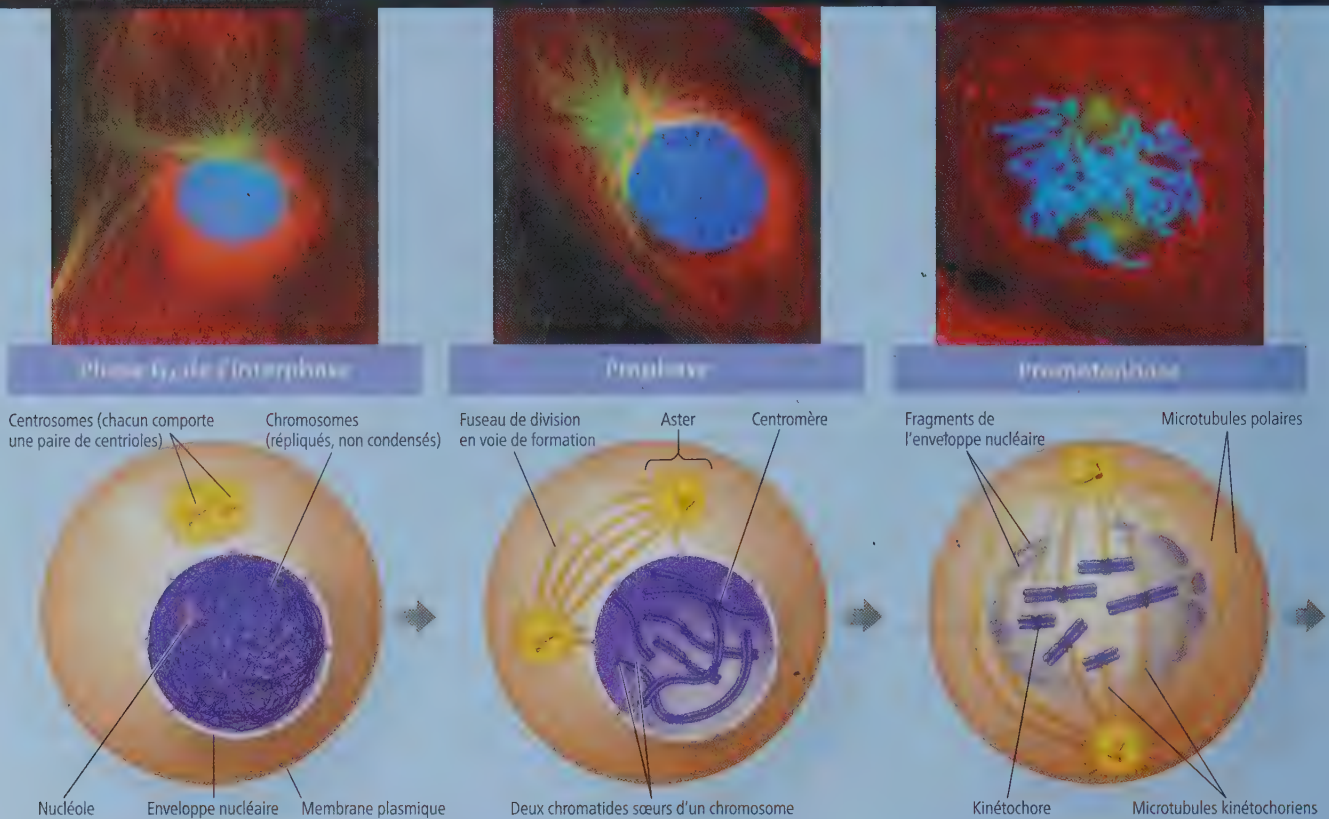
Chacune des deux chromatides sœurs d'un chromosome répliqué possède un **kinétochore**, une structure constituée de protéines qui se sont assemblées sur certaines portions d'ADN de chaque centromère. Les deux kinétochores d'un chromosome font face aux extrémités opposées de la cellule. Durant la prométaphase, certains microtubules du fuseau de division s'attachent à eux; on les appelle *microtubules kinétochoriens*. (Le nombre de microtubules attachés au kinétochore varie selon les espèces.

Ainsi, on en trouve un seul dans les cellules de levure et une quarantaine dans certaines cellules des mammifères.) Quand un microtubule « capture » un kinétochore, le chromosome commence à migrer vers le pôle d'origine du microtubule. Toutefois, ce mouvement est contrôlé dès qu'un microtubule provenant de l'autre pôle s'attache au kinétochore de l'autre chromatide. Il se produit alors une partie de souque-à-la-corde, qui se termine par un score nul. Le chromosome se déplace dans une direction, puis dans l'autre, et ce, pendant un moment. Il s'arrête finalement à l'équateur de la cellule. Lors de la métaphase, les centromères de tous les chromosomes dédoublés s'alignent sur un plan imaginaire, situé au point milieu entre les deux pôles du fuseau, appelé **plaque équatoriale** (**figure 12.8**). Entre-temps, les microtubules qui ne s'attachent pas aux kinétochores interagissent: ceux qui sont issus d'un pôle du fuseau de division chevauchent ceux qui sont issus du pôle opposé. Ces microtubules non reliés aux kinétochores sont appelés *microtubules polaires*. À la métaphase, les microtubules des asters se sont également développés et touchent la membrane plasmique. Le fuseau de division est alors complet.

Étudions maintenant la fine adéquation entre la structure et la fonction du fuseau de division pendant l'anaphase. L'anaphase débute quand les cohésines retenant les chromatides sœurs sont clivées par une enzyme appelée *séparase*; jusque-là, cette enzyme était maintenue à l'état inactif par une protéine, la *sécurine*. Les chromatides sœurs sont désormais indépendantes et forment des chromosomes à part entière, qui se déplacent vers les pôles de la cellule.

Quel rôle jouent les microtubules kinétochoriens dans cette migration des chromosomes? Apparemment, deux mécanismes entrent en jeu, chacun mettant en jeu des protéines motrices. (Pour une révision du mouvement des protéines motrices le long des microtubules, voir la figure 6.21.) Les résultats d'une expérience ingénieuse réalisée en 1987 semblaient indiquer que les kinétochores possèdent des protéines motrices qui font « marcher » les chromosomes le long des microtubules, lesquelles raccourcissent en se dépolymérisant du côté de leur extrémité kinétochorienne après le passage des protéines motrices (**figure 12.9**). (On décrit ce phénomène comme le mécanisme du Pac-Man à cause de sa ressemblance avec un jeu d'arcade dont le personnage se déplace en mangeant tous les points sur son chemin.) Cependant, les études effectuées par certains chercheurs sur d'autres cellules ou d'autres espèces ont montré que les chromosomes sont « rembobinés » par des protéines motrices aux pôles du fuseau et que les microtubules se dépolymérisent après le passage de ces protéines motrices aux pôles. À l'heure actuelle, on s'accorde pour dire que les deux mécanismes entrent en jeu et que leur contribution relative varie selon les types de cellules.

À quoi servent les microtubules polaires? Dans une cellule animale en division, ils font allonger la cellule entière dans l'axe polaire durant l'anaphase. Les microtubules polaires des pôles opposés se chevauchent considérablement les uns les autres pendant la métaphase (voir la figure 12.8). Durant l'anaphase, la région du chevauchement est de moins en moins grande, car des protéines motrices liées aux microtubules polaires font glisser ceux-ci les uns sur les autres grâce à l'énergie fournie par de l'ATP (le fuseau contient une ATPase). À mesure que les microtubules s'éloignent les uns des autres, les pôles de leur fuseau s'éloignent également, ce qui contribue à l'étirement de la



Phase G₂ de l'interphase

- Le noyau est entouré de l'enveloppe nucléaire.
- Le noyau contient un ou plusieurs nucléoles.
- Deux centrosomes se forment à la suite de la réplication d'un centrosome unique. Les centrosomes sont les zones des cellules animales qui organisent les microtubules du fuseau. Chaque centrosome contient une paire de centrioles.
- La réplication des chromosomes a déjà eu lieu durant la phase S, mais on ne peut les distinguer: ils ne se présentent pas encore sous la forme condensée.

Les micrographies par fluorescence montrent un pneumocyte (une cellule pulmonaire) du triton de l'Oregon (*Taricha granulosa*) en train de se diviser. Les cellules somatiques de cette espèce possèdent chacune 22 chromosomes. Les chromosomes apparaissent en bleu, les microtubules, en vert, et les filaments intermédiaires, en rouge. Pour simplifier les schémas, on ne montre que six chromosomes.

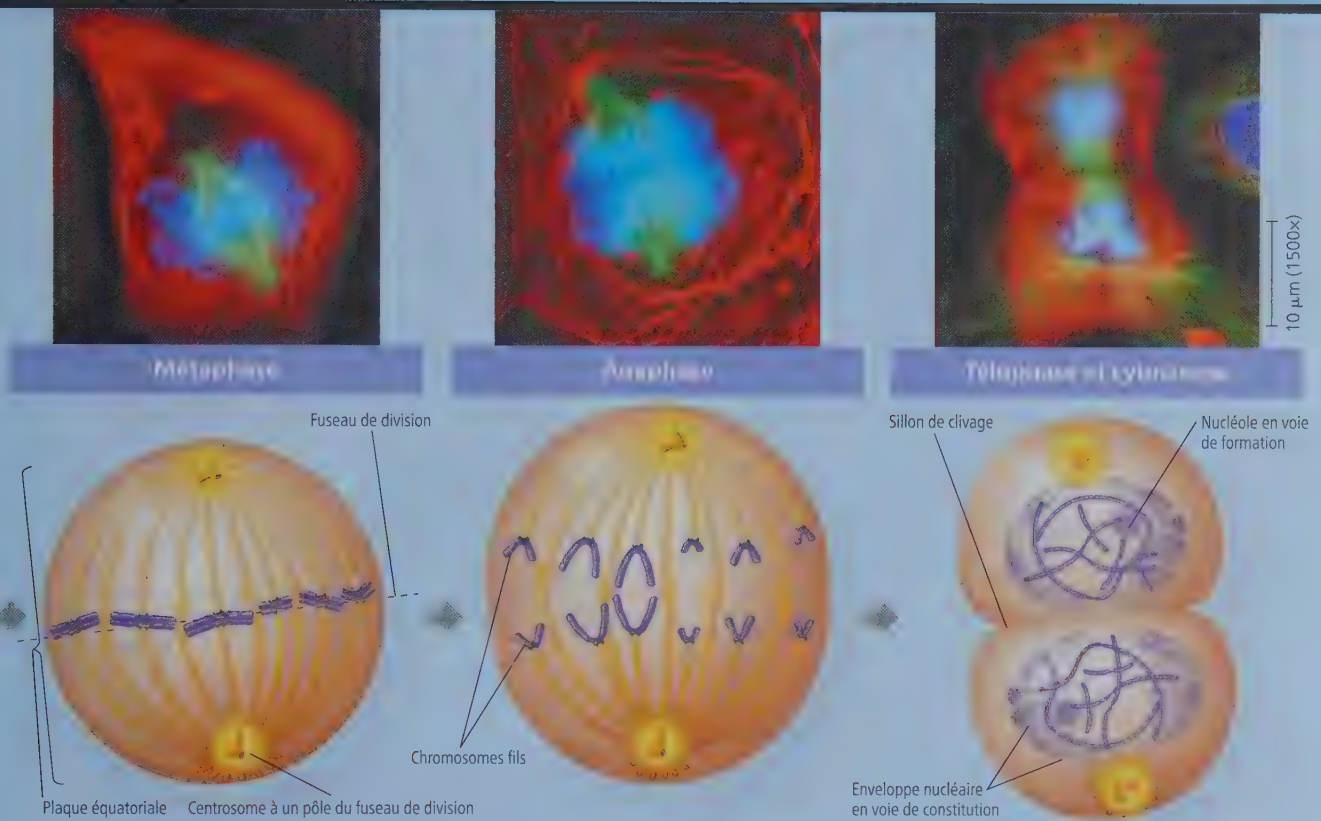
Prophase

- Les fibres de chromatine s'enroulent et se replient, formant alors des chromosomes visibles au microscope photonique.
- Dans le noyau, les nucléoles s'estompent et disparaissent.
- Chaque chromosome répliqué prend la forme de deux chromatides sœurs identiques réunies dans la région du centromère, et sur toute leur longueur chez certaines espèces, par les cohésines (cohésion des chromatides sœurs).
- Dans le cytoplasme, le fuseau de division (ainsi nommé en raison de sa forme) se constitue. Il se compose des centrosomes et d'un assemblage de fibres du cytosquelette, les microtubules, qui se prolongent entre les deux centrosomes. Les microtubules rayonnent des centrosomes en une formation étoilée appelée aster (du latin *aster*, « étoile »).
- Les centrosomes s'éloignent l'un de l'autre, propulsés en partie par l'allongement des microtubules qui les relient (les fibres du fuseau de division).

Prométaphase

- L'enveloppe nucléaire achève sa fragmentation, qui avait débuté en prophase.
- Les microtubules qui prolongent chaque centrosome peuvent maintenant envahir la région du noyau.
- Les chromosomes continuent de se condenser.
- Une structure spécialisée appelée kinétochore s'est maintenant formée au centromère de chaque chromatide (deux par chromosome).
- Certains des microtubules s'attachent aux kinétochores et deviennent des « microtubules kinétochoriens ». Les microtubules kinétochoriens amorcent le mouvement saccadé des chromosomes.
- Les microtubules polaires (ou non kinétochoriens) interagissent avec leur vis-à-vis du pôle opposé, de sorte que la cellule s'allonge.

Combien de molécules d'ADN y a-t-il dans l'illustration de la prométaphase? Combien y a-t-il de molécules par chromosome? Combien de doubles hélices y a-t-il par chromosome? Par chromatide?



Métaphase

- Les centrosomes se trouvent maintenant aux extrémités opposées de la cellule.
- Les chromosomes s'alignent sur la *plaque équatoriale*, un plan imaginaire qui est situé à égale distance des deux pôles du fuseau de division et sur lequel tous les centromères sont alignés.
- Pour chaque chromosome, les kinétochores des chromatides sœurs sont attachés à des microtubules kinétochoriens provenant de pôles opposés.

Anaphase

- L'anaphase est la phase la plus courte de la mitose; elle ne dure que quelques minutes.
- L'anaphase commence quand les cohésines sont clivées. Le centromère dédoublé de chaque chromosome se sépare en deux, libérant les chromatides sœurs. Ce phénomène se produit simultanément pour tous les chromosomes.
- Les chromatides sœurs deviennent des chromosomes à part entière qui se dirigent vers des pôles opposés, à mesure que les microtubules kinétochoriens raccourcissent. Ce mouvement des chromosomes est parfois appelé « anaphase A ».
- Les microtubules kinétochoriens exercent une traction sur les centromères, qui prennent les devants et entraînent le reste du chromosome vers les pôles (à une vitesse d'environ $1 \mu\text{m}/\text{min}$, ce qui est considéré comme très lent par rapport à l'ensemble des mouvements cellulaires).
- L'allongement des microtubules polaires éloigne les pôles l'un de l'autre. Cet allongement du fuseau est parfois appelé « anaphase B ».
- À la fin de l'anaphase, les deux pôles de la cellule possèdent des jeux équivalents et complets de chromosomes.

Télophase

- Des noyaux fils commencent à se former aux pôles de la cellule; l'enveloppe nucléaire se reforme autour de chacun à partir des fragments de l'enveloppe nucléaire de la cellule mère et d'autres portions du réseau de membranes intracellulaire.
- Les nucléoles réapparaissent.
- Les chromosomes commencent à perdre leur organisation spatiale compacte.
- Tous les microtubules de fuseau qui restent se sont dépolymérisés.
- La mitose, c'est-à-dire la division d'un noyau en deux noyaux génétiquement identiques, vient de se terminer.

Cytocinèse

- En général, la division du cytoplasme est déjà bien amorcée vers la fin de la télophase, de sorte que deux cellules filles distinctes apparaissent peu de temps après la mitose.
- Dans les cellules animales, la cytokinèse est associée à la formation d'un sillon de clivage, qui étrangle la cellule mère et la sépare en deux cellules filles.

cellule. Simultanément, les microtubules s'allongent au fur et à mesure que des sous-unités de tubuline s'ajoutent à leurs extrémités qui se chevauchent. Par conséquent, ils continuent de se chevaucher.

À la fin de l'anaphase, deux jeux de chromosomes identiques se trouvent aux extrémités opposées de la cellule mère, qui s'est allongée dans l'axe de ses pôles. Les noyaux apparaissent pendant la télophase, la dernière phase de la mitose. C'est généralement à ce moment que la cytokinèse s'amorce, et le fuseau de division finit par se défaire, par dépolymérisation des microtubules.

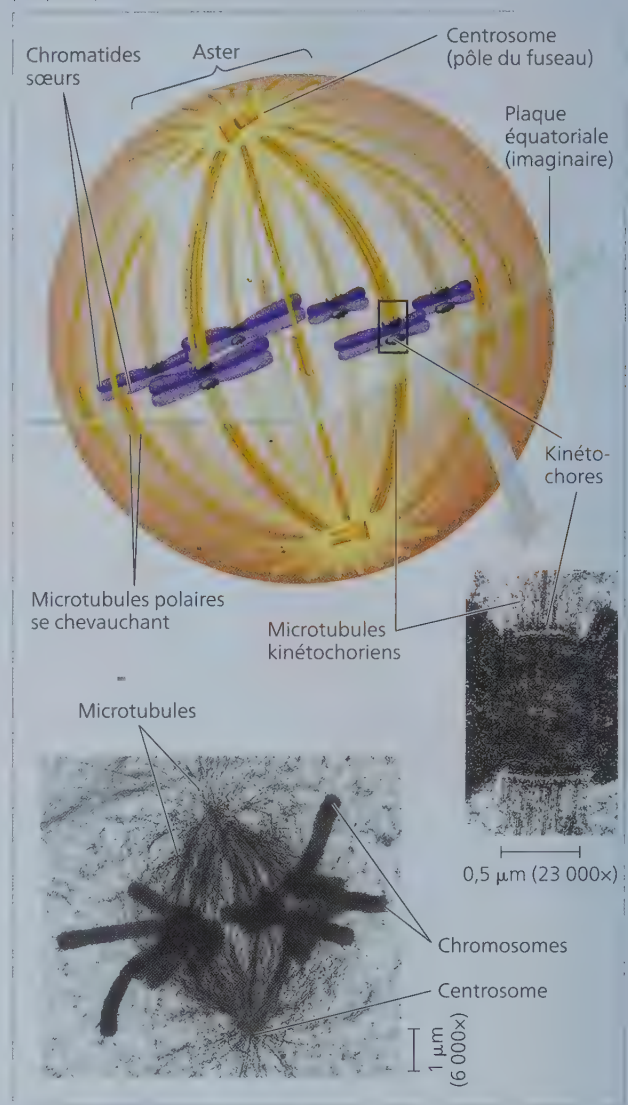
La cytokinèse: une étude détaillée

Dans les cellules animales, la cytokinèse fait partie d'un processus appelé **segmentation**. Elle débute par l'apparition du **sillon de clivage** (ou sillon de division), une invagination de la surface cellulaire qui se produit à l'endroit qui était occupé par la plaque équatoriale (**figure 12.10a**); les asters semblent jouer un rôle dans la détermination de l'emplacement et de l'orientation du sillon de clivage. Sur la face cytoplasmique du sillon, on trouve un **anneau contractile** fait de microfilaments d'actine associés à des molécules de myosine. (L'actine et la myosine sont les protéines responsables de la contraction musculaire et de bien d'autres types de mouvements cellulaires.) Les microfilaments d'actine interagissent avec les molécules de myosine; le glissement des microfilaments d'actine pendant la division cellulaire provoque la contraction de l'anneau, dont le diamètre diminue progressivement. Le sillon de clivage se creuse jusqu'à ce que la cellule mère se segmente, donnant deux nouvelles cellules complètes et séparées, chacune possédant son propre noyau et sa propre part de cytosol et d'organites. Ces derniers se sont soit divisés en deux (mitochondries et chloroplastes), soit formés par synthèse à partir de molécules de protéines et de lipides présentes dans le cytoplasme.

Des chercheurs ayant récemment filmé la division de cellules mammaliennes après avoir rendu les centrioles fluorescents ont constaté qu'un des deux centrioles (le centriole père) de l'un ou des deux centrosomes quitte son poste, au pôle de la cellule, et vient se placer près du mince pont reliant encore les deux cellules avant que le sillon de clivage ne les ait complètement séparées. Tout se passe comme s'il venait vérifier que la division se déroule correctement. Il regagne ensuite sa position polaire et, là seulement, la séparation des deux cellules peut se compléter.

Dans les cellules végétales, qui ont une paroi épaisse et rigide, la cytokinèse prend une tout autre tournure. Au lieu qu'un sillon de clivage apparaisse, c'est une structure appelée **plaque cellulaire** qui se constitue à l'équateur de la cellule mère pendant la télophase. La plaque cellulaire se forme quand des vésicules de sécrétion issues du complexe golgien avancent sur des microtubules jusqu'au milieu de la cellule, où elles fusionnent (**figure 12.10b**). Ces microtubules forment un organite particulier, le **phragmoplaste**. Le contenu des vésicules de sécrétion fournit les matériaux nécessaires à la formation de la nouvelle paroi de séparation. La fusion des vésicules concourt à étendre la plaque cellulaire qui finit par s'unir latéralement avec la membrane plasmique. Le résultat: deux cellules filles possédant chacune leur membrane plasmique. Dans l'intervalle, la plaque cellulaire a produit une nouvelle paroi entre les cellules filles, en laissant des ouvertures, les plasmodesmes, par lesquelles le réticulum endoplasmique passe d'une cellule à l'autre.

▼ **Figure 12.8 Le fuseau de division pendant la métaphase.** Les kinétochromes des deux chromatides sœurs d'un chromosome font face aux extrémités opposées de la cellule. Ici, chaque kinétochore est attaché à plusieurs microtubules kinétochoriens issus du centrosome le plus rapproché. Les microtubules polaires se chevauchent sur la plaque équatoriale (MET).



FAITES UN DESSIN ► Sur la micrographie du bas, tracez une ligne indiquant la position de la plaque équatoriale. Encercliez un aster. Tracez des flèches qui indiquent les directions du mouvement d'un chromosome lorsque l'anaphase commence.

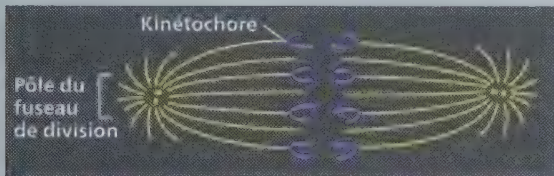
La **figure 12.11** montre des micrographies d'une cellule végétale en train de se diviser. Observez-les; cela vous permettra de réviser les processus de la mitose et de la cytokinèse.

POUR APPROFONDIR ■ Chez certains organismes, la division du noyau (appelée aussi *caryocinèse*) n'est pas suivie de la cytokinèse: cela peut mener, chez les eumycètes par exemple, à la formation de *coenocytes*, ou masses cytoplasmiques contenant plusieurs centaines de noyaux (voir le chapitre 31). Parfois même, l'ADN

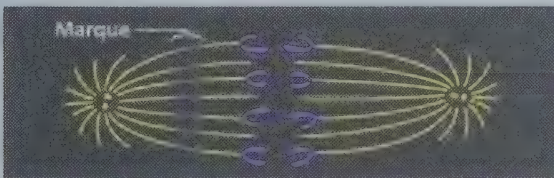
Durant l'anaphase, les microtubules kinétochoriens raccourcissent-ils aux pôles de leur fuseau de division ou aux pôles des kinétochores ?

■ **HYPOTHÈSE** ■ Si les microtubules kinétochoriens se dépolymérisent du côté de leur extrémité kinétochorienne, leur longueur entre le kinétochore et la zone marquée devrait diminuer. Au contraire, s'ils se dépolymérisent du côté de leur extrémité polaire, leur longueur entre le pôle et la zone marquée devrait diminuer.

■ **EXPÉRIENCE** ■ Gary Borisy et ses collègues de la University of Wisconsin ont voulu savoir si les microtubules kinétochoriens se dépolymérisent du côté de leur extrémité kinétochorienne ou du côté de leur extrémité polaire lorsque les chromosomes se déplacent vers les pôles durant la mitose. Pour commencer, ils ont teint en jaune fluorescent les microtubules d'une cellule rénale de porc en début d'anaphase (voir ci-dessous). (Les microtubules non kinétochoriens ne sont pas montrés.)

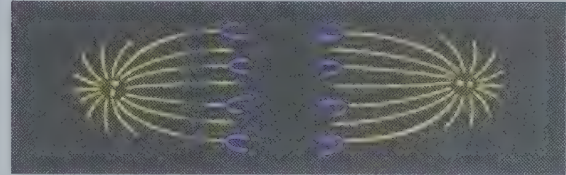


Puis, à l'aide d'un faisceau laser, les chercheurs ont marqué les microtubules kinétochoriens en éliminant leur fluorescence dans une zone située à mi-chemin environ entre le pôle et le kinétochore, tout en laissant les microtubules intacts (voir ci-dessous). Lorsque l'anaphase a commencé, les chercheurs ont surveillé les variations de longueur des microtubules de part et d'autre de la zone marquée.

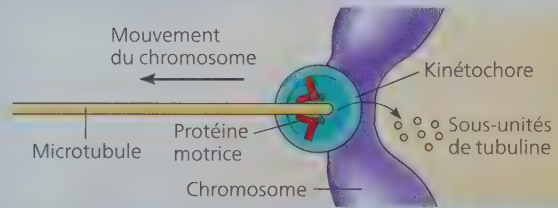


■ **RÉSULTATS** ■ À mesure que les chromosomes se rapprochent des pôles, les segments de microtubules situés du côté des kinétochores

raccourcissent, alors que les segments situés du côté du pôle du fuseau de division gardent la même longueur.



■ **CONCLUSION** ■ Durant l'anaphase, chez ce type de cellule, il y a corrélation entre le mouvement des chromosomes et le raccourcissement des microtubules kinétochoriens du côté de leur extrémité kinétochorienne et non du côté de l'extrémité du pôle du fuseau de division. Cette expérience s'ajoute à plusieurs autres qui soutiennent l'hypothèse selon laquelle les microtubules se dépolymérisent du côté de leur extrémité kinétochorienne en libérant des sous-unités de tubuline.



Source des données: G. J. Gorbsky, P. J. Sammak et G. G. Borisy, Chromosomes move poleward in anaphase along stationary microtubules that coordinately disassemble from their kinetochore ends, *Journal of Cell Biology* 104: 9-18 (1987).

ET SI ? ► Si cette expérience avait été réalisée sur un type de cellules dans lesquelles le rembobinage aux pôles est la principale cause du mouvement des chromosomes, comment la marque se serait-elle déplacée par rapport aux pôles ? Comment les portions de microtubules de chaque côté de la marque auraient-elles varié ?

se réplique un certain nombre de fois dans un noyau sans qu'il y ait ni caryocinèse, ni cytokinèse : c'est le cas des cellules des glandes salivaires de la drosophile (petite mouche du vinaigre ou mouche à fruit), où les chromosomes subissent une dizaine de réplifications de l'ADN sans séparation des chromatides et forment ce qu'on appelle des chromosomes géants, très utiles en recherche dans le domaine de la génétique. ■

La scissiparité chez les bactéries

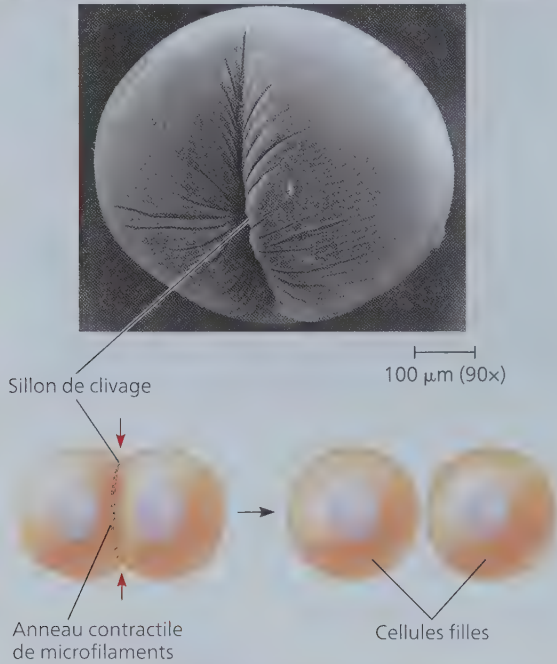
Les procaryotes (bactéries et archées) peuvent recourir à un mode de reproduction où la cellule double de taille puis se divise en deux. Le terme **scissiparité** (ou fissiparité) désigne ce

processus ainsi que la reproduction asexuée d'eucaryotes unicellulaires comme l'amibe de la figure 12.2a. Cependant, chez les eucaryotes, ce processus suppose une mitose, ce qui n'est pas le cas chez les procaryotes.

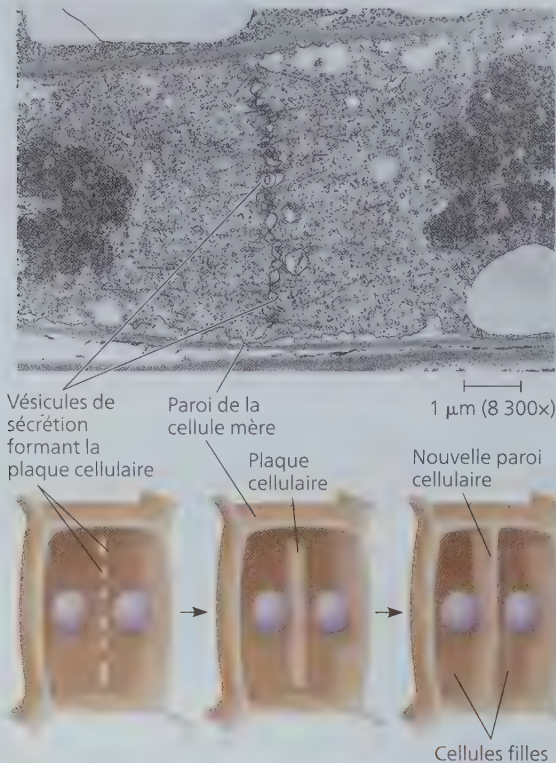
Chez les bactéries, la plupart des gènes sont portés par un chromosome unique composé d'une molécule circulaire d'ADN associée à des protéines. Bien que les bactéries et les archées soient plus petites et plus simples que les cellules eucaryotes, le problème que pose la répllication fidèle de leur génome et la distribution équitable des génomes aux deux cellules filles demeure colossal. Considérons, par exemple, le chromosome de la bactérie *Escherichia coli*. Une fois étalé complètement, il est quelque

▼ **Figure 12.10** La cytokinèse dans la cellule animale et dans la cellule végétale.

(a) Segmentation d'une cellule animale (MEB)



(b) Formation de la plaque cellulaire dans une cellule végétale (MET)



500 fois plus long que la cellule elle-même. On devine qu'il doit être replié plusieurs fois pour tenir dans la cellule.

Chez certaines bactéries, le processus de la division cellulaire se met en branle quand l'ADN du chromosome bactérien commence à se répliquer dans une zone particulière du chromosome appelée **origine de répllication**, ce qui produit deux origines. À mesure que le chromosome se dédouble, une des origines se déplace rapidement vers l'extrémité opposée de la cellule (**figure 12.12**). Pendant la répllication du chromosome bactérien, la cellule s'allonge. Une fois que la répllication est achevée et que la taille initiale de la bactérie a doublé, la membrane plasmique s'invagine et divise la cellule mère en deux cellules filles. Chacune reçoit un génome complet.

En faisant appel à des techniques récentes de préparation d'ADN permettant de marquer les origines de répllication avec des molécules qui se colorent en vert quand elles sont observées au microscope à fluorescence (voir la figure 6.3), les chercheurs ont pu observer directement le mouvement de chromosomes bactériens. Celui-ci rappelle le déplacement des centromères des chromosomes eucaryotes vers les pôles durant l'anaphase, mais chez les bactéries, il n'y a ni fuseau de division ni microtubules. Chez la plupart des espèces bactériennes étudiées, les deux origines de répllication se retrouvent aux extrémités opposées de la cellule ou dans une zone très spécifique, où elles sont vraisemblablement ancrées par une ou plusieurs protéines. Nous commençons à comprendre le mouvement des chromosomes bactériens ainsi que l'établissement et le maintien de leur emplacement, car ces domaines de recherche intéressent plusieurs scientifiques. Ce que nous savons à l'heure actuelle, c'est que plusieurs protéines jouent des rôles importants. L'une de ces protéines, similaire à l'actine des eucaryotes, intervient par polymérisation dans le mouvement du chromosome bactérien durant la division cellulaire. Une autre de ces protéines ressemble à la tubuline et favoriserait l'invagination de la membrane plasmique, et donc la séparation des deux cellules filles bactériennes.

L'évolution de la mitose

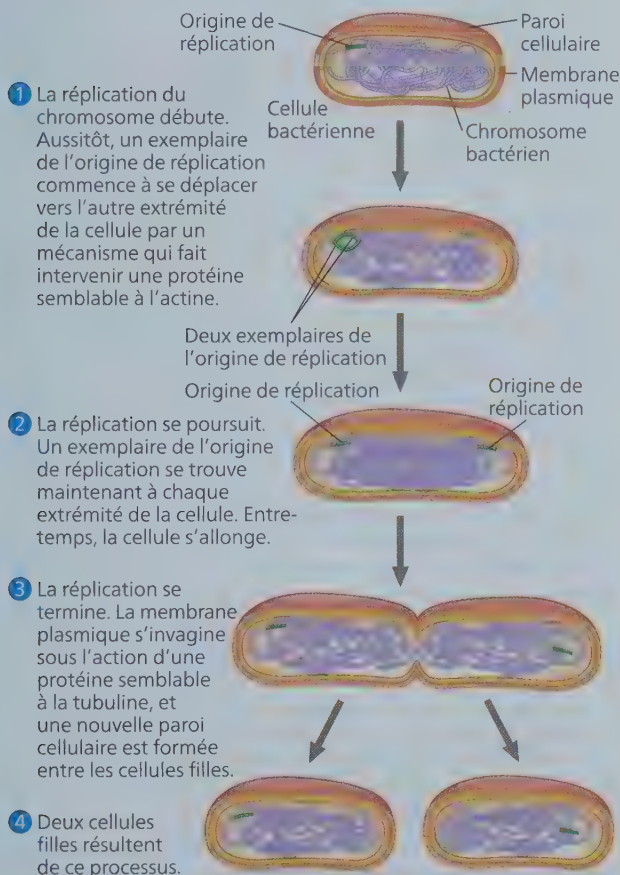
ÉVOLUTION Comme les cellules procaryotes sont apparues sur la Terre deux milliards d'années avant les cellules eucaryotes, on peut émettre l'hypothèse que la mitose trouve son origine dans les mécanismes élémentaires de la reproduction cellulaire bactérienne. Cette hypothèse est d'ailleurs soutenue par le fait que certaines des protéines intervenant dans la scissiparité bactérienne présentent quelques similitudes avec des protéines eucaryotes qui participent à la mitose.

Au fur et à mesure que les eucaryotes dotés d'enveloppes nucléaires et de génomes toujours plus volumineux se sont transformés, le processus primitif de la scissiparité, qu'on observe aujourd'hui chez les bactéries, a évolué vers la mitose. Certaines variations dans la division cellulaire existent chez différents types d'organismes. Ces variantes pourraient ressembler à celles observées chez des espèces primitives et donc correspondre à des étapes de l'évolution vers la mitose à partir du processus similaire à la scissiparité qu'utilisaient vraisemblablement toutes les bactéries primitives. On observe aujourd'hui chez certains eucaryotes unicellulaires – les dinoflagellés, les diatomées et les eumycètes (**figure 12.13**) – deux types inhabituels de division nucléaire qui donnent à penser que des étapes



- 1 Prophase.** La chromatine se condense. Le nucléole commence à disparaître. Le fuseau de division se forme progressivement (il n'est pas visible sur cette micrographie).
- 2 Prométaphase.** Les chromosomes distincts sont maintenant bien visibles; chacun est constitué de deux chromatides sœurs identiques. Plus tard durant la prométaphase, l'enveloppe nucléaire se fragmente.
- 3 Métaphase.** Le fuseau de division est complet; les chromosomes, qui sont attachés aux microtubules par leurs kinétochores, se retrouvent tous sur la plaque équatoriale.
- 4 Anaphase.** Les chromatides sœurs de chacun des chromosomes sont séparées et deviennent des chromosomes à part entière. Ces derniers se déplacent vers les pôles de la cellule à mesure que leurs microtubules kinétochoriens raccourcissent.
- 5 Télophase.** Le noyau des cellules filles se forme. Entre-temps, la cytokinèse a débuté: la plaque cellulaire, qui divise le cytoplasme en deux, croît en direction de la membrane plasmique et de la paroi de la cellule mère.

▲ Figure 12.11 La mitose dans une cellule végétale. Ces micrographies photoniques montrent une cellule de racine d'oignon (*Allium cepa*) durant la mitose.



▲ Figure 12.12 La division de la cellule bactérienne: la scissiparité. La bactérie qu'on voit ici est dotée d'un unique chromosome circulaire.

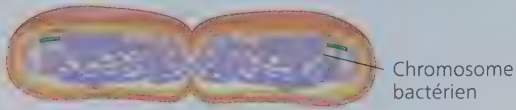
intermédiaires ont peut-être existé dans cette évolution. Dans ces deux modes de division nucléaire, l'hypothèse est que les mécanismes ancestraux n'auraient pratiquement pas subi de changements au cours de l'évolution. Dans les deux cas, l'enveloppe nucléaire reste intacte, contrairement à ce qui se passe dans la plupart des cellules eucaryotes. Cela dit, n'oublions pas qu'il est impossible d'observer la division cellulaire chez les espèces disparues. L'hypothèse dont il est question se fonde uniquement sur les espèces qui vivent encore et ne tient donc pas compte des mécanismes intermédiaires que des espèces depuis longtemps éteintes auraient pu utiliser.

RETOUR SUR LE CONCEPT 12.2

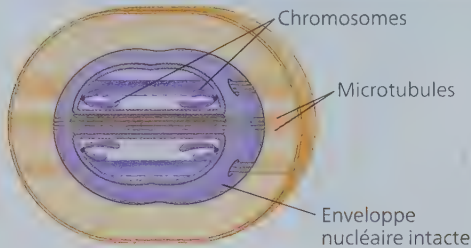
1. Combien de chromosomes la figure 12.8 représente-t-elle ? Sont-ils répliqués ? Combien de chromatides peut-on observer ?
2. Comparez la cytokinèse des cellules animales avec celle des cellules végétales.
3. Durant quels stades du cycle cellulaire un chromosome est-il composé de deux chromatides identiques ?
4. Comparez les rôles de la tubuline et de l'actine dans la division des cellules eucaryotes avec les rôles des protéines similaires à la tubuline et à l'actine lors de la scissiparité chez les bactéries.
5. On a comparé le kinétochore à un attelage qui relie un moteur au chargement qu'il transporte. Expliquez cette analogie.
6. **FAITES DES LIENS** ► Quelles autres fonctions l'actine et la tubuline remplissent-elles ? Nommez les protéines avec lesquelles elles interagissent pour remplir ces fonctions. (Revoyez les figures 6.21a et 6.26a.)

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

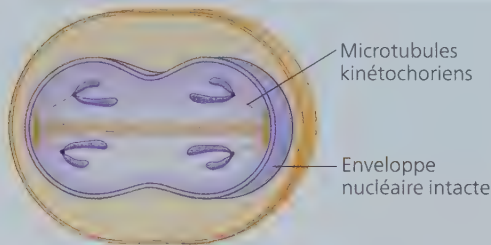
▼ **Figure 12.13** Les mécanismes de division cellulaire chez plusieurs groupes d'organismes. Certains eucaryotes unicellulaires modernes utilisent des mécanismes de division cellulaire rappelant des stades intermédiaires de l'évolution vers la mitose. Sauf pour (a), ces schémas ne montrent pas la paroi cellulaire.



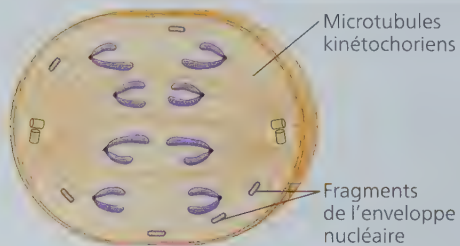
(a) **Les procaryotes.** Chez les bactéries et les archées, les origines de réplication des chromosomes fils se séparent au cours de la scissiparité et se déplacent vers des extrémités opposées de la cellule. Le mécanisme fait intervenir la polymérisation de molécules semblables à l'actine et probablement aussi des protéines qui ancrent les chromosomes fils à des sites spécifiques de la membrane plasmique.



(b) **Les dinoflagellés.** Chez les dinoflagellés, des eucaryotes unicellulaires, les chromosomes s'attachent à l'enveloppe nucléaire, et celle-ci reste intacte durant la division cellulaire. Chez ces organismes, les microtubules empruntent des canaux cytoplasmiques qui traversent le noyau de part en part. La disposition des faisceaux de microtubules détermine le plan de fission du noyau, qui se divise selon un processus rappelant la scissiparité bactérienne.



(c) **Les diatomées et les eumycètes.** Chez ces deux groupes d'eucaryotes unicellulaires, l'enveloppe nucléaire reste aussi intacte pendant la division cellulaire. Les microtubules forment un fuseau de division à l'intérieur du noyau; ils séparent les chromosomes, et le noyau se divise en deux noyaux fils.



(d) **La plupart des eucaryotes.** Chez la plupart des eucaryotes, dont les végétaux et les animaux, le fuseau de division se forme à l'extérieur du noyau, et l'enveloppe nucléaire se rompt durant la mitose. Les microtubules séparent les chromatides sœurs, et deux enveloppes nucléaires se reconstituent par la suite.

Un mécanisme de régulation moléculaire gouverne le cycle cellulaire des eucaryotes

Pour que les différentes parties d'une plante ou d'un animal croissent, se développent et se régèrent normalement, la division cellulaire doit absolument se dérouler au moment opportun et à un rythme approprié. La fréquence de la division cellulaire varie suivant le type de cellules. Les cellules aux extrémités des rameaux et à la pointe des racines chez les végétaux se divisent fréquemment, de même que les cellules épithéliales humaines, comme celles de l'intestin (qui peuvent se diviser deux fois par jour) ou de la peau. Les cellules hépatiques humaines, elles, se divisent à un rythme rapide (une division par jour) seulement si les circonstances l'exigent, en cas de lésion ou lors de l'ablation chirurgicale d'une partie de l'organe. Autrement, il se peut qu'elles ne se divisent qu'une seule fois par année. Il en va de même pour les cellules immunitaires (lymphocytes) qui prolifèrent après être entrées en contact avec une substance étrangère. Enfin, certaines cellules, telles que les neurones, les myocytes et les érythrocytes, ne se divisent pas chez l'adulte. La mitose demeure quand même un processus très actif chez l'humain adulte puisque, selon certaines estimations, 25 millions de cellules se divisent chaque seconde. Ces disparités sont imputables à une régulation du cycle cellulaire sur le plan moléculaire. On étudie les mécanismes régissant cette régulation, non seulement pour comprendre le cycle de cellules normales, mais également pour découvrir comment les cellules tumorales y échappent.

Le mécanisme de régulation du cycle cellulaire

Qu'est-ce qui régit le cycle cellulaire? Au début des années 1970, au terme de diverses expériences, des chercheurs ont formulé l'hypothèse selon laquelle le cycle cellulaire serait régi par des signaux chimiques précis présents dans le cytoplasme. Certains indices convaincants à l'appui de cette hypothèse proviennent d'expériences réalisées sur des cellules mammaliennes mises en culture. Au cours de l'une d'elles, on a fusionné deux cellules se trouvant dans différentes phases du cycle de façon à former une seule cellule munie de deux noyaux (figure 12.14). On a observé que, quand l'une des cellules initiales est en phase S, et l'autre, en phase G₁, le noyau en phase G₁ entre immédiatement en phase S, comme si la cellule était activée par des substances chimiques présentes dans le cytoplasme de la cellule initiale. De la même manière, si une cellule en voie de mitose (phase M) fusionne avec une cellule dans une autre phase de son cycle (y compris la phase G₁), le second noyau entre immédiatement en mitose: sa chromatine se condense, et le fuseau de division se forme. D'autres expériences au cours desquelles du cytoplasme d'une cellule en phase M était injecté dans une cellule en interphase ont aussi confirmé cette hypothèse.

Les expériences illustrées à la figure 12.14, ainsi que bien d'autres effectuées chez les levures et des cellules animales, ont montré que l'enchaînement des phases du cycle cellulaire est commandé par un **mécanisme de régulation du cycle cellulaire** particulier et que ce mécanisme fait intervenir des

molécules qui déclenchent et coordonnent périodiquement les événements clés du cycle (figure 12.15). À l'instar du système de contrôle d'une machine à laver, le mécanisme de régulation du cycle cellulaire fonctionne par lui-même, gouverné par une

horloge interne. Cependant, tout comme le cycle d'une machine à laver peut faire l'objet d'un contrôle interne (les capteurs détectent le remplissage de la cuve) et externe (par exemple, l'activation du mécanisme de démarrage), le cycle cellulaire est régulé par des mécanismes internes et externes à des points de contrôle bien précis. Un **point de contrôle** du cycle cellulaire représente un moment critique où un signal dicte l'arrêt ou la poursuite du cycle. Les trois points de contrôle principaux se situent vers la fin de la phase G_1 , à la toute fin de la phase G_2 et au point de transition entre la métaphase et l'anaphase à la phase M (barrières rouges dans la figure 12.15), que nous verrons bientôt.

Pour comprendre la régulation aux points de contrôle, penchons-nous d'abord sur les molécules qui gouvernent le cycle cellulaire (le fondement moléculaire de l'horloge du cycle cellulaire) et sur la façon dont une cellule change au cours de ce cycle. Ensuite, nous examinerons les signaux internes et externes qui commandent le fonctionnement de l'horloge.

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

Les fluctuations rythmiques de la quantité et de l'activité des molécules régulatrices du cycle cellulaire contrôlent la vitesse de progression des phases. Deux types de protéines interviennent: les kinases et les cyclines. Les protéines kinases sont des enzymes qui activent ou inactivent d'autres protéines par phosphorylation (voir le concept 11.3).

Un grand nombre de kinases qui régulent le cycle cellulaire se trouvent en concentration constante dans une cellule en croissance. La plupart du temps, elles sont inactives. Pour sortir de cet état d'inactivité, elles doivent se lier à une **cycline** (cette protéine doit son nom à la fluctuation cyclique de sa concentration dans la cellule). Ces kinases sont appelées **kinases cycline-dépendantes**, ou **Cdk**. Leur activité varie suivant l'augmentation ou la diminution de la concentration de leur cycline associée. (On a aussi découvert que les Cdk sont elles-mêmes phosphorylées et que le site moléculaire où se fixe le groupement phosphate déterminerait si la Cdk est activée ou

▼ **Figure 12.15** La régulation du cycle cellulaire: une analogie. Dans ce diagramme, les différentes sections représentent les étapes du cycle cellulaire. À l'instar du système de contrôle d'une machine à laver, le mécanisme de régulation du cycle cellulaire fonctionne par lui-même, gouverné par une horloge interne. Toutefois, il peut subir une régulation interne ou externe à différents points de contrôle (dont trois sont représentés ici, en rouge).



DÉMARCHE SCIENTIFIQUE

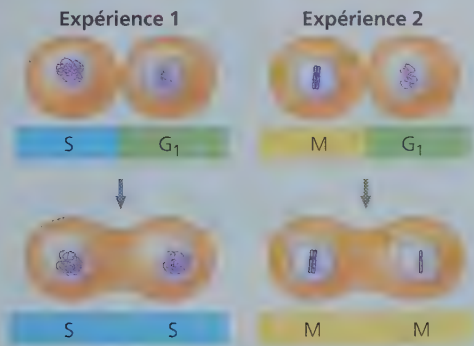
INVESTIGATION

Le cycle cellulaire est-il régulé par des signaux moléculaires présents dans le cytoplasme ?

■ **HYPOTHÈSE** ■ Si la progression du cycle cellulaire est régulée par des molécules cytoplasmiques, alors la fusion d'une cellule en train de se diviser et d'une cellule en phase G_1 devrait induire la division du noyau de cette dernière.

■ **EXPÉRIENCE** ■ Des chercheurs de la University of Colorado ont voulu savoir si la progression du cycle cellulaire était régulée par des molécules cytoplasmiques. Ils ont provoqué la fusion de cellules mammaliennes cultivées à différentes phases du cycle cellulaire, comme on le voit ci-dessous.

■ RÉSULTATS ■



Lorsqu'une cellule en phase S fusionne avec une cellule en phase G_1 , le noyau de la cellule en G_1 entre immédiatement en phase S; il y a synthèse d'ADN.

Lorsqu'une cellule en phase M fusionne avec une cellule en phase G_1 , le noyau de la cellule en G_1 entre immédiatement en phase M (mitose); un fuseau de division se forme, et les chromosomes se condensent même s'ils ne se sont pas répliqués.

■ **CONCLUSION** ■ Les résultats de la fusion d'une cellule en phase G_1 avec une cellule en phase S ou M laissent supposer que les molécules présentes dans le cytoplasme des cellules en phase S ou M déclenchent ces phases.

Source des données: R. T. Johnson et P. N. Rao, Mammalian cell fusion: Induction of premature chromosome condensation in interphase nuclei, *Nature* 226: 717-722 (1970).

ET SI ? ► Si l'évolution des phases du cycle cellulaire ne dépendait pas de molécules cytoplasmiques et que chaque phase s'amorçait à la fin de la phase précédente, quels auraient été les résultats de ces expériences ?

inhibée.) Il existe plusieurs types de cyclines et de Cdk, et certains types participent à d'autres fonctions que le cycle cellulaire. Les cyclines et les Cdk intervenant dans le cycle cellulaire peuvent s'associer pour former différents complexes. Le passage d'une phase à l'autre du cycle dépend d'associations spécifiques. La **figure 12.16a** illustre l'activité cyclique du premier complexe cycline-Cdk découvert, chez les ovules de grenouille, le **MPF** (de l'anglais *maturation-promoting factor* ou *M-phase-promoting factor*). Remarquez que les pics d'activité de ce facteur concordent avec les pics de concentration de la cycline. La quantité de cycline augmente très rapidement durant les phases S et G₂, et elle chute brutalement pendant la phase M.

Comme un de ses noms l'indique, le MPF est un facteur qui favorise la maturation. Mais il peut aussi être considéré comme un facteur qui amorce la phase M (d'où son second nom), puisqu'il déclenche cette phase au point de contrôle en G₂. Quand la cycline accumulée durant la phase G₂ s'associe avec des molécules de Cdk, le complexe MPF qui en résulte amorce la mitose en phosphorylant une variété de protéines (**figure 12.16b**). Le MPF agit directement en tant que kinase et indirectement en tant qu'activateur d'autres kinases. Par exemple, il amorce la phosphorylation de diverses protéines de la lamina nucléaire (voir la figure 6.9), ce qui favorise la fragmentation de l'enveloppe nucléaire durant la prométaphase de la mitose. Le MPF contribuerait également à la condensation du chromosome en phosphorylant des sous-unités d'un complexe enzymatique appelé *condensine* et interviendrait dans la formation du fuseau de division durant la prophase.

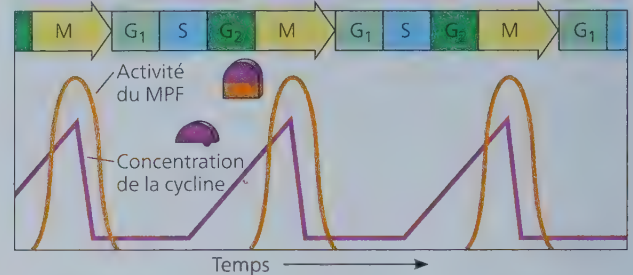
Durant l'anaphase, le MPF s'inactive lui-même en activant un complexe enzymatique qui dégrade sa cycline. Quant à la partie Cdk du MPF, elle demeure dans la cellule sous une forme inactive, et ce, jusqu'à sa prochaine liaison avec des molécules de cycline nouvellement synthétisées (durant les phases S et G₂). La Cdk étant inactive, des phosphatases effectuent la déphosphorylation des molécules qui avaient été phosphorylées par elle (voir le chapitre 11).

Les activités cycliques des divers complexes cycline-Cdk jouent un rôle essentiel dans la régulation de toutes les phases du cycle cellulaire. Elles donnent également les signaux d'autorisation permettant de franchir certains points de contrôle. Comme on l'a mentionné, le MPF régule la progression du cycle cellulaire au point de contrôle G₂. Le comportement de la cellule au point de contrôle G₁ est également régulé par les activités cycliques de divers complexes cycline-Cdk. Les cellules animales semblent disposer d'au moins trois kinases cycline-dépendantes, et plusieurs cyclines jouent un rôle à ce point de contrôle. Examinons maintenant les points de contrôle plus en détail.

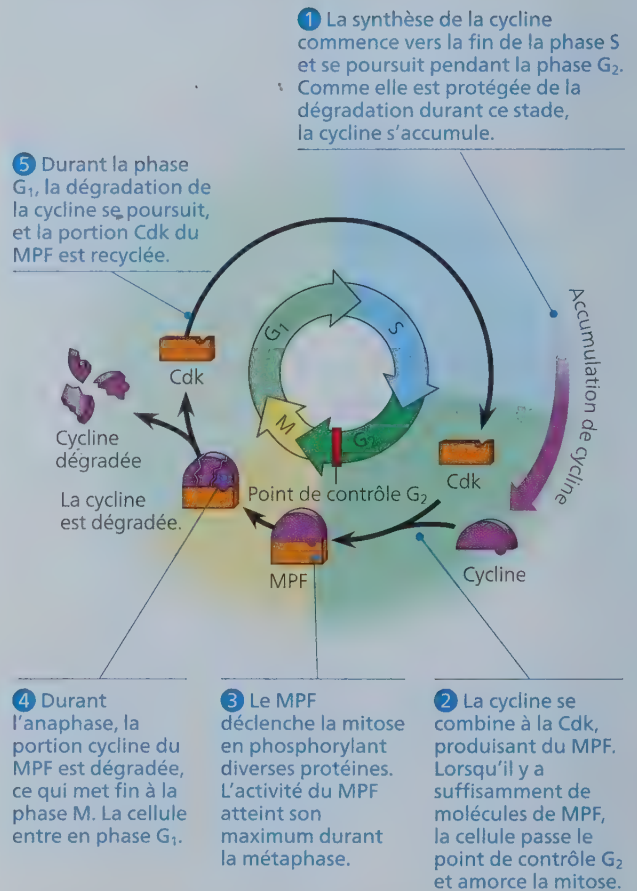
Les signaux internes et externes aux points de contrôle: des messages d'arrêt et de démarrage

Généralement, les cellules animales obéissent à des signaux intrinsèques qui bloquent le cycle cellulaire aux points de contrôle, et ce, jusqu'à l'émission de signaux commandant la reprise du cycle. (Les signaux sont transmis à l'intérieur de la cellule par des voies de transduction similaires à celles décrites au chapitre 11.) La plupart des signaux qui sont captés aux points de contrôle proviennent de mécanismes de veille cellulaire; ils indiquent si les processus cellulaires cruciaux (la répllication de l'ADN, par exemple) ont été réalisés correctement et autorisent

▼ **Figure 12.16** Le mécanisme de régulation moléculaire du cycle cellulaire au point de contrôle de la phase G₂. Les étapes du cycle cellulaire fluctuent en fonction des variations rythmiques de l'activité de protéines kinases cycline-dépendantes (Cdk). Dans ce schéma, nous examinons le complexe cycline-Cdk appelé MPF, dont le rôle est de déclencher la mitose au point de contrôle G₂. Bien que la figure ne le montre pas, l'activité du MPF au point de contrôle G₂ dépend d'un équilibre entre des kinases et des phosphatases qui peuvent toutes deux activer ou inhiber le MPF selon les signaux reçus.



(a) Fluctuation de l'activité du MPF et de la concentration de la cycline pendant le cycle cellulaire



(b) Mécanismes moléculaires de régulation du cycle cellulaire

HABILITÉS VISUELLES ► Expliquez comment les événements du diagramme (b) sont reliés à l'axe du temps du graphique (a), en commençant par la gauche.

ou non la progression du cycle. Les points de contrôle captent également des signaux externes

Les points de contrôle des phases G_1 , G_2 et M sont importants. Pour de nombreuses cellules animales, le point de contrôle G_1 , couramment appelé point de restriction (ou START chez les levures), semble intervenir de façon primordiale puisque c'est à ce moment qu'est décelée toute anomalie (ADN mal répliqué, taille de la cellule insuffisante, absence de facteurs chimiques essentiels, etc.) qui empêchera la cellule de poursuivre le cycle. Lorsque l'ADN est endommagé, une protéine (la protéine p53 codée par un gène dont l'altération est très souvent mise en cause dans la formation de tumeurs) peut déclencher les opérations nécessaires pour le réparer ou enclencher le processus d'autodestruction de la cellule (apoptose). Si elle reçoit un signal de poursuite du cycle au point de contrôle G_1 , une cellule complète les phases S, G_2 et M, puis se divise. Si elle n'en reçoit pas au point de contrôle G_1 , une cellule peut entrer dans un état de « repos » appelé **phase G_0** . La majorité des cellules humaines se trouvent en phase G_0 (**figure 12.17a**). Comme nous l'avons déjà mentionné, les neurones matures et les myocytes atteignent un stade où ils ne sont plus censés se diviser. Chez d'autres cellules, comme les cellules hépatiques, des signaux environnementaux peuvent réenclencher le cycle cellulaire, notamment la libération de facteurs de croissance à la suite d'une lésion.

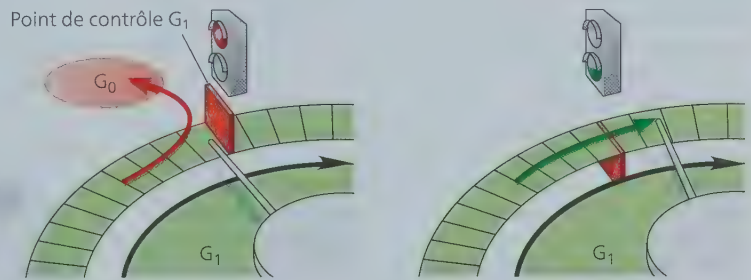
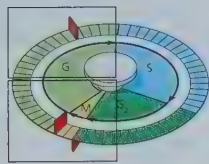
Les biologistes travaillent à l'heure actuelle à élucider les voies de transduction reliant les signaux intracellulaires et extracellulaires aux réponses des kinases cycline-dépendantes et autres protéines. Ainsi, il existe un signal interne au troisième point de contrôle, celui de la phase M (**figure 12.17b**). L'anaphase, l'étape de la séparation des chromatides sœurs, ne débute pas avant que tous les chromosomes ne soient retenus par les fibres du fuseau de division et adéquatement alignés sur la plaque équatoriale. Des recherches ont révélé que tant que certains kinétochores ne sont pas encore attachés à des microtubules du fuseau, les chromatides sœurs restent ensemble, ce qui retarde l'anaphase. Ce n'est que lorsque les kinétochores de tous les chromosomes sont bien attachés au fuseau de division que le complexe protéique régulateur s'active. Dans ce cas, la molécule régulatrice est un complexe multiprotéique nommé APC (pour *anaphase promoting complex*), qui a lui-même été activé par un complexe kinase cycline-dépendante. Une fois activé, l'APC déclenche une chaîne d'événements moléculaires, dont la lyse de la sécurine, une protéine déjà mentionnée. Cette lyse active l'enzyme séparase, laquelle dissocie les cohésines, permettant aux chromatides sœurs de se désunir. Ce mécanisme fait en sorte que les cellules filles n'ont pas de chromosomes manquants ou surnuméraires.

Il existe d'autres points de contrôle que ceux des phases G_1 , G_2 et M. Dans la phase S, par exemple, un point de contrôle empêche

► **Figure 12.17 Deux points de contrôle importants.**

À certains points de contrôle dans le cycle cellulaire (barrières rouges), les cellules accomplissent différentes tâches selon les signaux qu'elles reçoivent. Sont illustrés ici les événements des points de contrôle (a) G_1 et (b) M. En (b), le point de contrôle G_2 a déjà été franchi par la cellule.

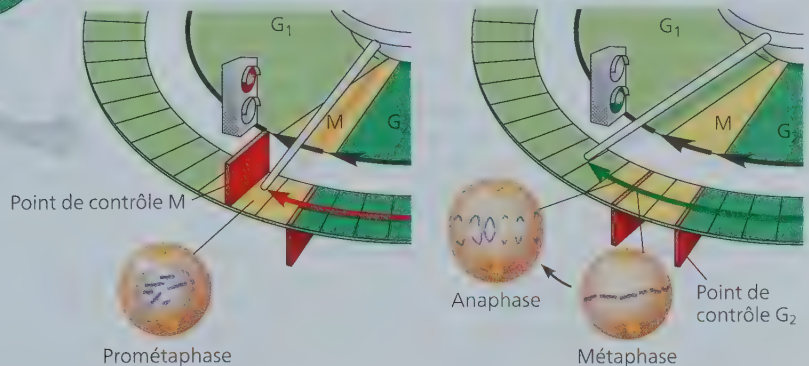
ET SI ? ► Qu'arriverait-il si la cellule ignorait les points de contrôle et poursuivait son cycle ?



Si la cellule ne reçoit pas de signal d'autorisation au point de contrôle G_1 , le cycle cellulaire s'interrompt et la cellule entre en phase G_0 , un état de non-division.

Si la cellule reçoit un signal d'autorisation au point de contrôle G_1 , le cycle cellulaire se poursuit.

(a) Point de contrôle G_1



Une cellule en cours de mitose reçoit un signal d'arrêt si un de ses chromosomes n'est pas attaché aux fibres du fuseau.

Lorsque tous les chromosomes sont attachés aux fibres du fuseau des deux pôles, un signal d'autorisation lui permet d'aller en anaphase.

(b) Point de contrôle M

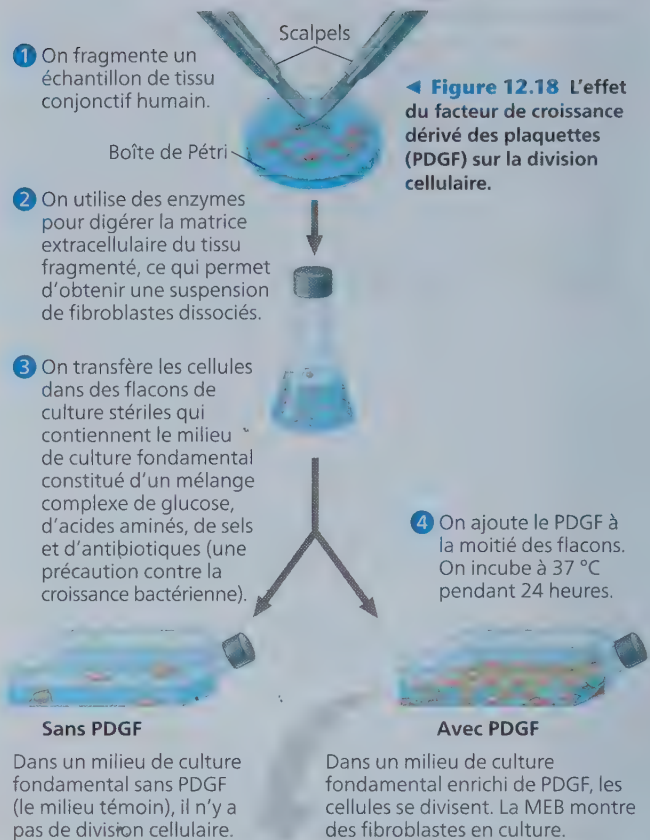
la poursuite du cycle cellulaire chez les cellules dont l'ADN est endommagé. De même, en 2014, des travaux de recherche ont mis en évidence un autre point de contrôle, celui-là entre l'anaphase et la télophase, qui assure le bon achèvement de l'anaphase et la bonne séparation des chromosomes avant l'amorce de la cytokinèse, évitant ainsi les anomalies chromosomiques.

Qu'en est-il des signaux d'autorisation et d'arrêt ? Quelles molécules de signalisation en sont responsables ? Des études sur des cellules animales ont permis de découvrir bon nombre de facteurs externes physicochimiques susceptibles d'influer sur la division cellulaire. Par exemple, les cellules ne se divisent pas s'il manque un nutriment essentiel dans leur milieu de culture. (C'est comme essayer de faire fonctionner une machine à laver automatique sans avoir branché l'entrée d'eau ; un capteur interne empêchera le cycle de se poursuivre au-delà du moment où il faut de l'eau.) Et même quand toutes les autres conditions sont favorables, certaines cellules mammaliennes en culture ne se divisent qu'en présence de facteurs de croissance bien précis. Comme nous l'avons expliqué au concept 11.1, un **facteur de croissance** est une protéine libérée par certaines cellules afin de stimuler la division d'autres cellules. Les différents types cellulaires répondent spécifiquement à différents facteurs de croissance ou à des combinaisons de facteurs de croissance.

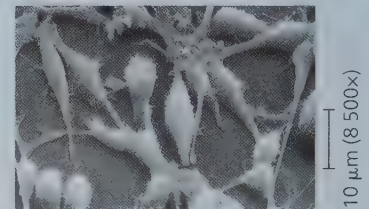
Considérons, par exemple, le *facteur de croissance dérivé des plaquettes* (PDGF) qui est produit par les cellules sanguines appelées plaquettes. L'expérience illustrée à la **figure 12.18** montre que les fibroblastes (un type de cellules du tissu conjonctif) mis en culture ont besoin de ce facteur de croissance pour se diviser. Leur membrane plasmique possède des récepteurs à PDGF à activité tyrosine kinase (RTK ; voir la figure 11.8) qui servent à cette fin. Lorsqu'elles se lient à ces récepteurs, des molécules du PDGF activent une voie de transduction du signal qui permet aux cellules de franchir le point de contrôle G_1 et de se diviser. Cette stimulation de la division des fibroblastes par le PDGF se réalise non seulement dans des conditions artificielles, mais aussi *in vivo*. Ainsi, les plaquettes sanguines se fragmentent et libèrent le PDGF aux environs d'une lésion. La division cellulaire des fibroblastes se trouve ainsi stimulée dans la région, ce qui favorise la cicatrisation.

L'effet d'un facteur physique externe sur la division cellulaire est très évident dans l'**inhibition de contact**, le phénomène par lequel des cellules entassées les unes sur les autres arrêtent de se diviser (**figure 12.19a**). Il y a de nombreuses années déjà, on a remarqué que les cellules mises en culture se divisent jusqu'à former une couche simple dans le récipient où elles se trouvent, après quoi elles cessent de se diviser. Cependant, si l'on en retire quelques-unes, celles qui bordent l'espace vide recommencent à se diviser, jusqu'à combler de nouveau l'espace. Des études subséquentes ont révélé que la liaison d'une protéine de surface avec sa contrepartie sur une cellule adjacente transmet aux deux cellules un message inhibiteur qui les empêche d'aller plus loin dans le cycle cellulaire, même en présence de facteurs de croissance.

La plupart des cellules animales en division ont également besoin d'avoir un **point d'ancrage** (voir la figure 12.19a). Pour se diviser, elles doivent adhérer à un substrat, qu'il s'agisse de l'intérieur d'un récipient de culture ou de la matrice extracellulaire d'un tissu. Des expériences indiquent que, comme dans le cas de la densité cellulaire, le mécanisme de régulation du cycle cellulaire reçoit l'information de l'ancrage de la cellule grâce à



FAITES DES LIENS ► Le PDGF communique avec les cellules en se liant à un récepteur de surface à activité tyrosine kinase (RTK). Si vous ajoutiez un produit chimique qui bloque la phosphorylation, en quoi les résultats de l'expérience diffèrent-ils ? (Voir la figure 11.8.)



des voies qui font intervenir des protéines membranaires et des éléments du cytosquelette.

Ces mécanismes de régulation par inhibition de contact et par point d'ancrage se réalisent probablement dans les tissus autant que dans les cultures. Ce faisant, les populations cellulaires sont maintenues à une densité optimale au meilleur point d'ancrage possible au cours du développement embryonnaire et tout au long de la vie d'un organisme. Les cellules tumorales, dont nous traiterons plus loin, ne subissent pas l'inhibition de contact et n'ont plus besoin d'avoir un point d'ancrage (**figure 12.19b**).

Les cellules tumorales échappent à la régulation du cycle cellulaire

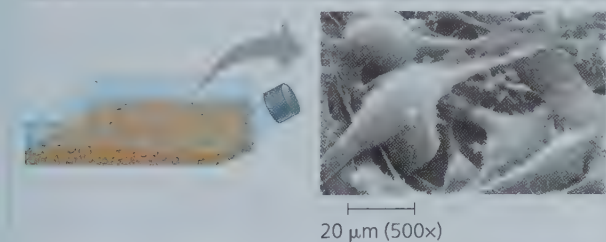
Les cellules tumorales n'obéissent pas aux mécanismes de régulation du cycle cellulaire. Elles se divisent d'une manière excessive et anarchique, et elles envahissent d'autres tissus. Les

▼ **Figure 12.19** L'inhibition de contact et le point d'ancrage.

La taille des cellules apparaissant dans cette figure est exagérée.



(a) Cellules mammaliennes normales. Le contact avec les cellules voisines, la disponibilité des cellules voisines, des nutriments, des facteurs de croissance et d'un substrat pour l'ancrage limitent la densité de la population cellulaire à une couche simple.



(b) Cellules tumorales. Les cellules tumorales continuent généralement de se diviser, même après avoir formé une couche complète. Il en résulte des amas de cellules superposées. Les cellules tumorales ne s'ancrent pas à une surface et échappent à l'inhibition de contact.

cellules cancéreuses mises en culture continuent de se diviser lorsque les facteurs de croissance sont épuisés. Logiquement, cela signifie que de telles cellules ne requièrent pas de facteurs de croissance dans leur milieu de culture pour croître et se diviser. Il est possible qu'elles produisent elles-mêmes le facteur de croissance dont elles ont besoin ou qu'elles présentent une défaillance dans la voie de transduction, de sorte que celle-ci transmet le signal du facteur de croissance au mécanisme de régulation du cycle cellulaire, même en l'absence de ce facteur. Il est possible également que le mécanisme de régulation du cycle cellulaire soit tout simplement déficient. Dans tous ces scénarios, l'anomalie repose presque toujours sur la modification

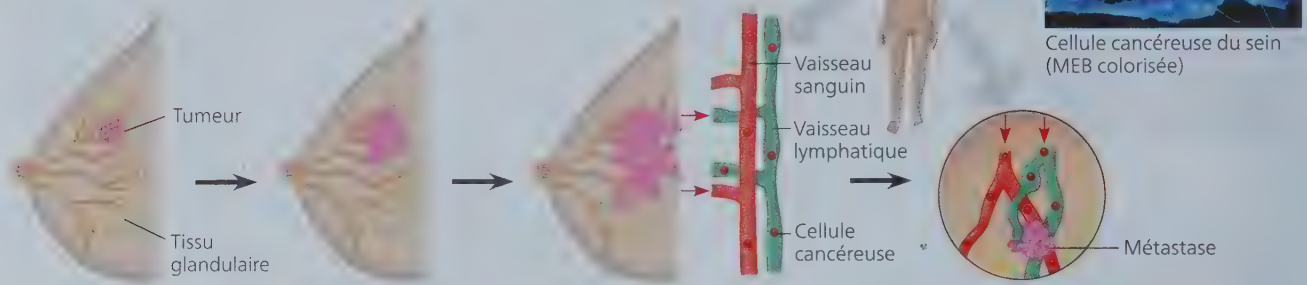
d'un ou de plusieurs gènes (une mutation, par exemple) qui dérègle le fonctionnement de leurs produits protéiques, et par le fait même, le cycle cellulaire.

Il existe d'autres différences notoires entre les cellules normales et les cellules tumorales qui reflètent une perturbation du cycle cellulaire. Ainsi, quand elles arrêtent de se diviser, les cellules tumorales le font de manière aléatoire, à n'importe quel moment du cycle, et non aux points de contrôle habituels. En outre, dans les milieux de culture, elles peuvent continuer à se multiplier indéfiniment si elles reçoivent continuellement des nutriments. En ce sens, elles sont «immortelles». À preuve, il existe une lignée dans les grands laboratoires de recherche, un peu partout dans le monde, qui se reproduit en culture depuis 1951 (ces cellules ont notamment été utilisées pour les fusions cellulaires dont il est question à la figure 12.14). Les cellules issues de cette lignée sont appelées HeLa, car elles dérivent d'une tumeur retirée de l'utérus d'une jeune femme, une Américaine du nom d'*Henrietta Lacks*. On dit des cellules mises en culture qui acquièrent la capacité de se diviser indéfiniment qu'elles subissent une **transformation**, c'est-à-dire qu'elles passent de l'état normal à l'état prolifératif; elles se comportent alors comme des cellules tumorales. En comparaison, presque toutes les cellules mammaliennes normales (non transformées) qui croissent en culture se divisent pendant de 20 à 50 générations; après quoi, le tissu vieillit et meurt. Finalement, les cellules cancéreuses échappent à la régulation normale qui pousse une cellule à l'apoptose lorsqu'elle est défectueuse – par exemple, lorsqu'une erreur irréparable s'est produite durant la réplication de l'ADN qui précède la mitose.

Le comportement des cellules tumorales peut avoir des conséquences catastrophiques. Le problème commence lorsqu'une première cellule subit une des altérations qui la rend cancéreuse. Souvent, l'altération affecte les protéines de surface de la cellule, de sorte que la cellule devient une «étrangère» qui devrait être reconnue comme telle et détruite par le système immunitaire. Mais si cette cellule réussit d'une manière ou d'une autre à échapper à cette destruction, elle peut proliférer au point de former une tumeur (ou néoplasme), une masse de cellules transformées logées à l'intérieur d'un tissu. Les cellules anormales peuvent demeurer en leur lieu d'origine si elles n'ont pas suffisamment de modifications cellulaires et génétiques pour pouvoir survivre ailleurs. Dans ce cas, il s'agit d'une **tumeur bénigne**. Les tumeurs bénignes se présentent sous une forme compacte souvent encapsulée, et elles se développent plutôt lentement. Généralement, elles ne causent pas de problèmes graves (selon leur emplacement), et on peut en faire l'ablation complète au cours d'une intervention chirurgicale. Par contre, une **tumeur maligne** (ou néoplasme malin) comporte des cellules qui, à cause de leurs modifications génétiques et cellulaires, peuvent envahir de nouveaux tissus et nuire ainsi au fonctionnement d'un ou de plusieurs organes; ces cellules sont parfois dites *transformées* (quoique l'usage de ce terme soit généralement réservé aux cellules en culture). On dit d'une personne qui a une tumeur maligne qu'elle est atteinte de cancer (**figure 12.20**).

Les changements qui se produisent dans les cellules des tumeurs malignes sont loin de se limiter à une prolifération excessive. Par exemple, les cellules peuvent contenir un nombre anormal de chromosomes. Les scientifiques ne s'entendent pas encore pour dire si cette anomalie est une cause ou un effet des

▼ **Figure 12.20 Croissance et métastases d'une tumeur maligne du sein.** Une série de modifications génétiques et cellulaires contribuent à rendre maligne (cancéreuse) une tumeur. Les cellules d'une tumeur maligne croissent anarchiquement. Elles peuvent se propager et atteindre les tissus adjacents. Elles peuvent aussi toucher d'autres parties de l'organisme par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Elles forment alors ce qu'on appelle des métastases.



- 1 La tumeur croît à partir d'une première cellule cancéreuse.
- 2 Les cellules cancéreuses envahissent les tissus adjacents.
- 3 Les cellules cancéreuses se propagent à d'autres parties de l'organisme en empruntant les vaisseaux sanguins et lymphatiques.
- 4 Un petit pourcentage de cellules cancéreuses peut survivre et métastaser dans une autre partie de l'organisme.

changements associés aux tumeurs. Le métabolisme des cellules malignes peut être altéré, de sorte que leur fonctionnement devient totalement désordonné. Leur surface présente des changements atypiques, et elles perdent ou détruisent les liens qui les unissent aux cellules adjacentes et au substrat extracellulaire, ce qui leur permet de s'étendre dans les tissus avoisinants. Les cellules cancéreuses sécrètent également des molécules de signalisation qui incitent les vaisseaux sanguins à croître en direction de la tumeur. Si des cellules cancéreuses se séparent de la tumeur primitive, elles peuvent pénétrer dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques et être transportées dans d'autres parties de l'organisme où elles proliféreront et formeront une nouvelle tumeur. Le nouveau foyer où se multiplient des cellules cancéreuses, un tissu ou un organe situé à distance de la tumeur primitive, est appelé **métastase** (voir la figure 12.20).

On utilise la radiothérapie pour traiter une tumeur qui semble localisée. La radiothérapie endommage l'ADN des cellules cancéreuses beaucoup plus que l'ADN des cellules normales, probablement parce que les cellules cancéreuses ont perdu la capacité de réparer ce genre de dommages. Pour traiter des tumeurs ayant produit ou pouvant avoir produit des métastases, on a recours à la chimiothérapie, qui consiste à introduire dans le système circulatoire des médicaments toxiques pour les cellules en division active. Comme on pourrait s'en douter, les médicaments employés en chimiothérapie interfèrent avec certaines étapes du cycle cellulaire. Par exemple, le Taxol immobilise le fuseau de division en inhibant la dépolymérisation des microtubules, ce qui empêche les cellules en division active d'aller plus loin que la métaphase et entraîne leur destruction. Les effets secondaires sont dus aux effets des médicaments sur les cellules normales, selon leur fonction dans l'organisme. Par exemple, la nausée est causée par les effets de la chimiothérapie sur les cellules intestinales, la perte de cheveux provient de ses effets sur les cellules des follicules pileux, et la sensibilité aux infections, de ses effets sur les cellules du système immunitaire. Dans la rubrique **Habiletés scientifiques**, vous aurez l'occasion de travailler

avec les données d'une expérience concernant un nouvel agent chimiothérapeutique.

Ces dernières décennies, les chercheurs ont découvert une masse d'informations utiles à propos des voies de signalisation cellulaires et de la façon dont leur dysfonctionnement contribue à la cancérisation par ses effets sur le cycle cellulaire. Grâce à ces nouvelles connaissances et à de nouvelles techniques moléculaires comme le séquençage rapide de l'ADN des cellules d'une tumeur particulière, les traitements médicaux du cancer deviennent de plus en plus personnalisés.

Par exemple, les cellules d'environ 20% des cancers du sein présentent des quantités anormalement élevées d'un récepteur de surface à activité tyrosine kinase appelé HER2, et beaucoup de ces cellules présentent un nombre accru de molécules de récepteurs des œstrogènes (RE), des molécules intracellulaires qui peuvent déclencher la division cellulaire. En se basant sur les résultats des analyses de laboratoire, le médecin peut prescrire une chimiothérapie avec une molécule qui inhibe le fonctionnement de la protéine en cause (le trastuzumab pour les HER2 et le tamoxifène pour les RE). Les traitements appropriés au moyen de ces agents chimiothérapeutiques ont amélioré le taux de survie et réduit le nombre de récives.

RETOUR SUR LE CONCEPT 12.3

1. Dans la figure 12.14, pourquoi les noyaux provenant de l'expérience 2 contiennent-ils des quantités différentes d'ADN ?
2. Comment le MPF permet-il à une cellule de passer le point de contrôle de la phase G₂ et d'entrer en mitose ? (Voir la figure 12.16.)
3. **FAITES DES LIENS** ► Expliquez le rôle que pourraient jouer les récepteurs à activité tyrosine kinase et les récepteurs intracellulaires dans le déclenchement de la division cellulaire. (Revoyez les figures 11.8 et 11.9 ainsi que le concept 11.2.)

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

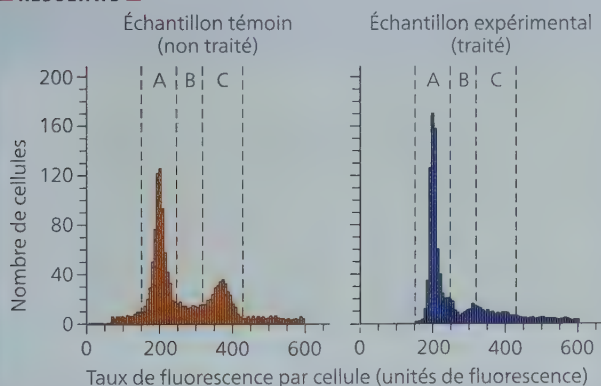
Interpréter des histogrammes

■ À QUELLE PHASE UN INHIBITEUR MET-IL FIN AU CYCLE CELLULAIRE ? ■

Bon nombre de traitements médicaux visent à arrêter la prolifération des cellules cancéreuses en bloquant le cycle cellulaire des cellules tumorales. Un des traitements à l'étude est un inhibiteur du cycle cellulaire qu'on synthétise à partir de cellules souches de cordon ombilical humain. Dans le présent exercice, vous allez comparer deux histogrammes afin de déterminer à quel moment du cycle cellulaire cet inhibiteur bloque la division des cellules cancéreuses.

■ MÉTHODE ■ Pour préparer l'échantillon expérimental (traité), on a mis en culture des cellules de glioblastome humain (cancer du cerveau) en présence de l'inhibiteur. Pour préparer l'échantillon témoin (non traité), on a également mis en culture des cellules de glioblastome, mais sans l'inhibiteur. Après 72 heures de croissance, on a recueilli les deux échantillons de cellules. Pour obtenir un «instantané» de la phase où se trouvait le cycle cellulaire au moment de la collecte, on a traité les échantillons avec un produit chimique fluorescent qui se lie à l'ADN. Ensuite, on a effectué une cytométrie de flux (à l'aide d'un cytofluorimètre, afin de déterminer le taux de fluorescence de chaque cellule). Au moyen d'un logiciel, on a ensuite représenté graphiquement, pour chaque échantillon, le nombre de cellules présentant les différents taux de fluorescence, comme illustré ci-dessous.

■ RÉSULTATS ■



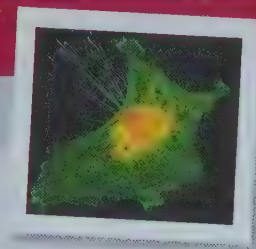
Les résultats sont représentés dans un diagramme appelé histogramme (ci-dessus), qui regroupe les valeurs d'une variable numérique dans des intervalles sur l'axe des x . Un histogramme permet d'observer la distribution des sujets expérimentaux (ici des cellules) par rapport à une variable continue (ici la quantité de fluorescence). Dans un

histogramme, les bandes sont si étroites que les données semblent suivre une courbe dont vous pouvez repérer les pics et les creux. Chaque bande étroite représente le nombre de cellules qui ont présenté la quantité de fluorescence comprise dans cet intervalle. Donc, chaque bande indique la quantité relative d'ADN dans ces cellules. Dans l'ensemble, la comparaison de ces deux histogrammes vous permet de déterminer l'effet de l'inhibiteur sur le contenu en ADN de cette population de cellules.

Source des données: K. K. Velpula et coll., Regulation of glioblastoma progression by cord blood stem cells is mediated by downregulation of cyclin D1, *PLoS ONE* 6(3): e18017 (2011).

INTERPRÉTEZ LES DONNÉES ▼

- Examinez les données des histogrammes. (a) Quel axe montre indirectement la quantité relative d'ADN par cellule ? Expliquez votre réponse. (b) Dans l'histogramme de l'échantillon témoin, comparez le premier pic (dans la région A) avec le second pic (dans la région C). Quel pic montre la population dont chacune des cellules renferme la plus grande quantité d'ADN ? Expliquez votre réponse. (Pour plus d'information sur les diagrammes, voir l'appendice F.)
- (a) Dans l'histogramme de l'échantillon témoin, indiquez la phase du cycle cellulaire (G_1 , S ou G_2) de la population cellulaire de chaque région délimitée par des lignes verticales. Écrivez ces phases sur l'histogramme et expliquez votre réponse. (b) L'histogramme montre-t-il un pic distinct pour la population cellulaire en phase S ? Pourquoi ?
- L'histogramme de l'échantillon expérimental montre ce qui arrive lorsque des cellules cancéreuses sont mises en culture avec des cellules souches de cordon ombilical qui produisent l'inhibiteur à l'étude. (a) Indiquez les phases du cycle cellulaire sur l'histogramme. Dans quelle phase du cycle observez-vous le plus grand nombre de cellules provenant de l'échantillon expérimental ? Expliquez votre réponse. (b) Comparez la distribution des cellules témoins et des cellules expérimentales dans les phases G_1 , S et G_2 . Que pouvez-vous en déduire au sujet de l'échantillon expérimental ? (c) À partir de ce que vous avez appris au concept 12.3, proposez un mécanisme par lequel l'inhibiteur provenant des cellules souches pourrait interrompre le cycle cellulaire des cellules cancéreuses à ce stade. (Plus d'une réponse est possible.)



RÉVISION DU CHAPITRE 12



Consultez votre MANUEL NUMÉRIQUE, qui vous donne accès aux animations, aux exercices et à la plateforme d'anatomie interactive.

Résumé des concepts clés

Les organismes unicellulaires se reproduisent par **division cellulaire**; les organismes multicellulaires dépendent de la division cellulaire pour leur développement à partir d'un zygote pour leur croissance et pour la réparation de leurs tissus. La division cellulaire fait partie du **cycle cellulaire**, c'est-à-dire de la suite ordonnée d'événements qui marquent la vie d'une cellule.

CONCEPT 12.1

La plupart des divisions cellulaires donnent des cellules filles génétiquement identiques (p. 255 à 258)

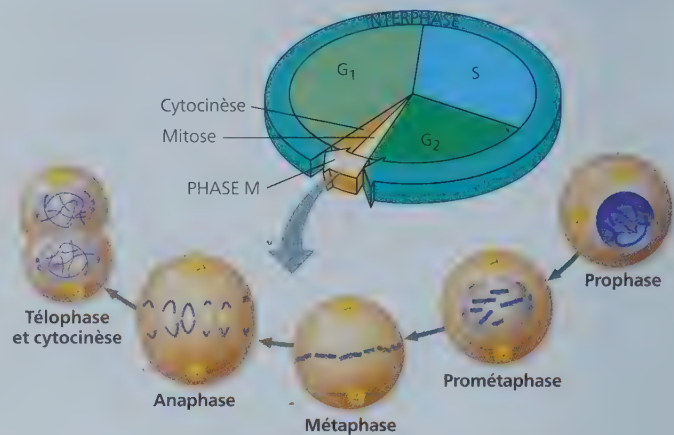
- Le matériel génétique (l'ADN) d'une cellule – son **génome** – est distribué entre ses **chromosomes**. Chaque chromosome eucaryote consiste en une molécule d'ADN associée à de nombreuses protéines. L'ensemble du complexe ADN et des protéines associées s'appelle la **chromatine**. Le degré de condensation de la chromatine d'un chromosome varie au cours du cycle cellulaire. Chez les animaux, les **gamètes** n'ont qu'un jeu de chromosomes, tandis que les **cellules somatiques** en ont deux.
- Les cellules répliquent leur matériel génétique avant de se diviser, de sorte que chaque cellule fille reçoit une copie exacte de l'ADN. Avant la division cellulaire, les chromosomes se répliquent et forment ainsi deux **chromatides sœurs** identiques reliés sur toute leur longueur par la cohésion des chromatides sœurs et attachées plus étroitement à leurs **centromères**. Lorsque cette cohésion est brisée, les chromatides se séparent pendant la division cellulaire et deviennent les chromosomes des nouvelles cellules filles. La division d'une cellule eucaryote inclut deux processus: la **mitose** (division du noyau) et la **cytocinèse** (division du cytoplasme).

Expliquez la différence entre chromosome, chromatine et chromatide.

CONCEPT 12.2

La phase mitotique alterne avec l'interphase au cours du cycle cellulaire (p. 258 à 266)

- Entre les divisions mitotiques, la cellule connaît une période de croissance active, l'**interphase**, qui se subdivise elle-même en trois phases: **G₁**, **S** et **G₂**. La réplication de l'ADN n'a lieu que pendant la phase S (synthèse). Quant à la **phase M** du cycle cellulaire, elle comprend la mitose et la cytokinèse.



- Le **fuseau de division** est un complexe de microtubules qui orchestre le mouvement des chromosomes pendant la mitose. Chez les animaux, le fuseau de division commence à se former à partir des **centrosomes** et comprend les microtubules du fuseau et les asters. Certains des microtubules s'attachent aux **kinétochores** des chromosomes et les déplacent vers la **plaque équatoriale** de la cellule. Une fois séparées, les chromatides sœurs se déplacent le long des microtubules kinétochoriens sous l'action des protéines motrices et gagnent les extrémités opposées de la cellule. Le glissement des microtubules polaires les uns sur les autres allonge la cellule entière dans l'axe des pôles.
- Dans la plupart des cas, la mitose est suivie de la cytokinèse; celle-ci comporte la formation d'un **sillon de clivage** dans les cellules animales et la formation d'une **plaque cellulaire** dans les cellules végétales.
- Au cours de la **scissiparité**, le chromosome bactérien se réplique et les deux chromosomes fils se séparent de manière active. Certaines des protéines intervenant dans la scissiparité bactérienne sont similaires à l'actine et à la tubuline eucaryotes.
- Comme les procaryotes ont précédé les eucaryotes de deux milliards d'années, il est possible que la mitose ait évolué à partir de la division cellulaire procaryote. Certains eucaryotes unicellulaires présentent des mécanismes de division cellulaire similaires à ceux des ancêtres des eucaryotes actuels. Ces mécanismes ressemblent à des étapes intermédiaires dans l'évolution de la mitose.

Dans lesquelles des trois phases de l'interphase et des étapes de la mitose les chromosomes existent-ils à l'état de molécules d'ADN non répliquées (simples)?

Un mécanisme de régulation moléculaire gouverne le cycle cellulaire des eucaryotes (p. 266 à 273)

- Les molécules de signalisation présentes dans le cytoplasme régissent le déroulement du cycle cellulaire.
- Le **mécanisme de régulation du cycle cellulaire** repose sur des phénomènes moléculaires. Les modifications cycliques des protéines régulatrices font office d'horloge mitotique. Les régulateurs clés sont les **cyclines** et les **kinases cycline-dépendantes (Cdk)**. L'horloge dispose de **points de contrôle** où le cycle cellulaire s'arrête jusqu'à ce qu'un signal d'autorisation le remette en marche; les phases G₁, G₂ et M comprennent des points de contrôle importants. La culture cellulaire a permis aux chercheurs d'étudier les processus moléculaires de la division cellulaire. Des signaux internes et externes régulent le cycle cellulaire par l'intermédiaire de voies de transduction du signal. La plupart des cellules ont besoin d'un **point d'ancrage** pour se diviser et subissent une **inhibition de contact** qui met fin à la division.
- Les cellules cancéreuses échappent aux mécanismes normaux de régulation du cycle cellulaire. Elles se divisent anarchiquement et forment des **tumeurs**. Les **tumeurs malignes** envahissent les tissus environnants ou se disséminent à distance et exportent des cellules cancéreuses vers d'autres parties du corps par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins ou lymphatiques – autrement dit, elles forment des **métastases**. Grâce à la recherche sur le cycle cellulaire et la communication cellulaire et aux nouvelles techniques de séquençage de l'ADN, le traitement médical du cancer s'est amélioré.

Expliquez le rôle des points de contrôle G₁, G₂, et M ainsi que les signaux d'autorisation dans le mécanisme de régulation du cycle cellulaire.

Évaluation

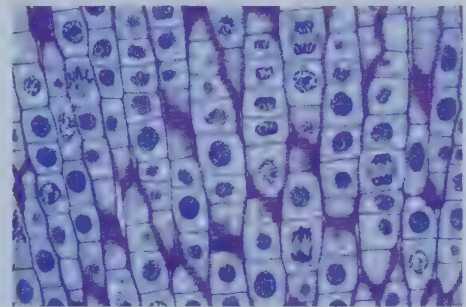
NIVEAU 1: CONNAISSANCES ET COMPRÉHENSION

- Vous observez au microscope la formation d'une plaque cellulaire à l'équateur d'une cellule; vous voyez aussi des noyaux qui se reconstituent de chaque côté de la plaque cellulaire. Il s'agit vraisemblablement d'une cellule:
 - animale pendant la cytokinèse.
 - végétale pendant la cytokinèse.
 - bactérienne en voie de division.
 - végétale pendant la métaphase.
- La vinblastine est un médicament d'usage courant en chimiothérapie contre le cancer. Puisqu'elle perturbe l'assemblage des microtubules et bloque la mitose en métaphase, son effet s'explique vraisemblablement par:
 - une altération du fuseau de division pendant sa formation.
 - une répression de la production de cycline.
 - une dénaturation de la myosine et une inhibition de la formation du sillon de clivage.
 - une inhibition de la synthèse d'ADN.
- Parmi les caractéristiques suivantes, laquelle distingue les cellules cancéreuses des cellules normales? Les cellules cancéreuses:
 - ne synthétisent pas d'ADN.
 - ont un cycle cellulaire bloqué à la phase S.
 - continuent de se diviser même si elles sont entassées.
 - fonctionnent mal, parce qu'elles subissent une inhibition de contact.

- Parmi les événements suivants, lequel cause la diminution de la concentration de MPF actif à la fin de la mitose?
 - La dégradation de la protéine kinase (Cdk).
 - La diminution de la synthèse de la cycline.
 - La dégradation de la cycline.
 - L'accumulation de la cycline.
- Dans certains organismes, la mitose survient sans cytokinèse. Dans ce cas particulier:
 - les cellules possèdent plus d'un noyau.
 - les cellules sont exceptionnellement petites.
 - les cellules ne possèdent pas de noyau.
 - la phase S n'a pas lieu au cours du cycle cellulaire.
- Lequel de ces événements *ne se produit pas* durant la mitose?
 - La condensation des chromosomes.
 - La réplication de l'ADN.
 - La séparation des chromatides sœurs.
 - La formation du fuseau de division.

NIVEAU 2: APPLICATION ET ANALYSE

- La cellule A contient deux fois moins d'ADN que les cellules B, C et D d'un tissu en phase mitotique active. La cellule A se trouve vraisemblablement en:
 - phase G₁.
 - phase G₂.
 - prophase.
 - métaphase.
- La cytochalasine B est un médicament qui inhibe la fonction de l'actine. Lequel des aspects suivants du cycle cellulaire la cytochalasine B perturbera-t-elle le plus?
 - La formation du fuseau de division.
 - L'attachement du fuseau aux kinétochores.
 - L'allongement de la cellule durant l'anaphase.
 - La formation d'un sillon de clivage et la cytokinèse.
- HABILITÉS VISUELLES** ► La micrographie photonique ci-dessous montre des cellules en cours de division près de l'extrémité d'une racine d'oignon (*Allium cepa*). Trouvez une cellule en prophase, une autre en prométaphase, une autre en métaphase, une autre en anaphase et une en télophase. Décrivez les principaux événements qui surviennent à chacune de ces étapes.



- FAITES UN DESSIN** ► Dessinez un chromosome eucaryote comme il apparaîtrait au cours de l'interphase, durant chacun des stades de la mitose et durant la cytokinèse. Dessinez et nommez aussi l'enveloppe nucléaire et tous les microtubules attachés au(x) chromosome(s).

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

