

4. Vie et mort des cellules eucaryotes

4a. Notions sur le cycle cellulaire

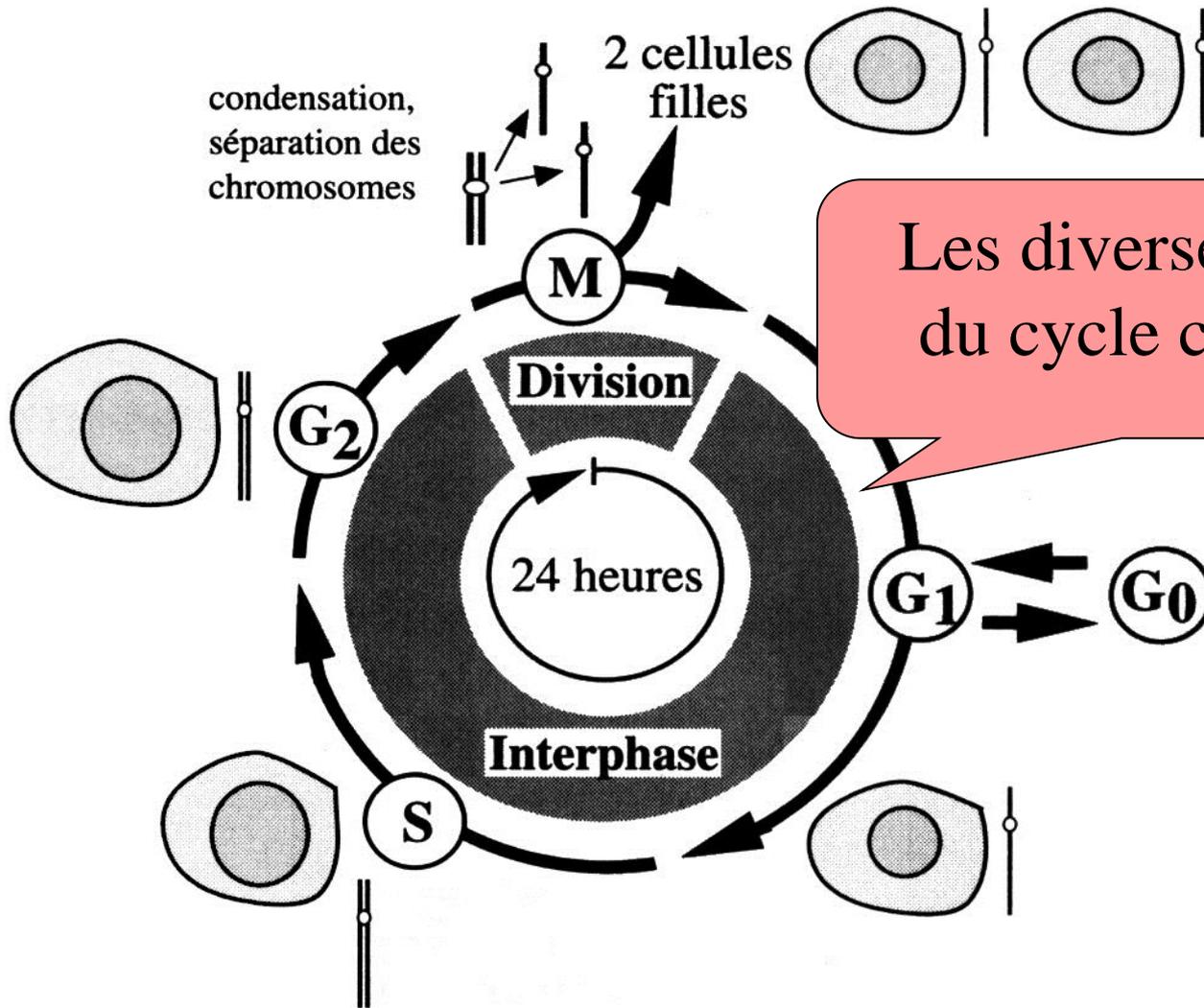
- la **vie** de la plupart des cellules se déroule **selon un mode cyclique** : le cycle cellulaire
- le cycle cellulaire comporte différentes **phases** : G1, S, G2 et M
- la **durée** du cycle varie suivant les types de cellules
- la **progression** du cycle est étroitement **contrôlée**

4a1. Cycle cellulaire : les diverses phases

- alternance de mitoses et de phases intermitotiques « interphases »
- mitose : phase M où division en 2 cellules-filles
- interphase subdivisée en 3 phases successives : G1, S, G2 suivie de la phase M de mitose (G = gap = intervalle ; S = synthèse)
- caractéristiques de la phase G1 :
 - pas de synthèse d'ADN nucléaire
 - transcription et traduction très actives
 - phase de croissance et de différenciation cellulaires
 - réparation des anomalies de l'ADN
- caractéristiques de la phase S :
 - réplication (doublement) de l'ADN nucléaire
 - mécanisme de correction « sur épreuves » de l'ADN pour corriger les erreurs de copie
 - transcription et traduction actives (transcription ailleurs que zones en cours de réplication, formation ARNm pour histones)

- caractéristiques de la phase G2 :
 - quantité d'ADN nucléaire constante (double)
 - transcription et traduction actives

- caractéristiques de la phase M :
 - division cellulaire aboutissant à 2 cellules-filles
 - condensation et séparation des chromosomes
 - division du noyau suivie par division cytoplasme (cytodiérèse, cytokinèse)
 - pas de transcription
 - traduction très peu active



Les diverses phases du cycle cellulaire

4a2. Cycle cellulaire : durée

- durée totale d'environ 22 heures (près d'un jour) pour cellules standards en culture (HeLa dérivées d'un cancer du col utérin) avec :
 - G1 = 9 heures
 - S = 6 heures
 - G2 = 6 heures
 - M = 1 heure
- durée de phase G1 très variable selon type cellulaire
 - ▶ durée totale du cycle dépend surtout durée phase G1
- certaines cellules dites « en G0 » restent en phase G1 de façon :
 - permanente (neurones « post-mitotiques »)
 - temporaire prolongée (hépatocytes qui se divisent après lésion pour régénérer le foie)
- cellules tumorales : phase G1 raccourcie
- drogues anticancéreuses agissent souvent lors phases S et M (dérivés de nucléotides gênant S, poisons du fuseau mitotique)

4a3. Cycle cellulaire : système de contrôle

- la **progression** de la cellule dans le cycle est **contrôlée** de façon très stricte
- contrôle s'effectue à des « **points de contrôle** » du cycle où la cellule se pose la question « **on peut aller plus loin ?** »
- exemples :
 - point de contrôle en G1 avant S (« mise en route S est OK ? »)
 - point de contrôle en G2 avant M (« tout est prêt pour M ? »)
- mécanismes de contrôle font intervenir **2 groupes de protéines** :
 - **cyclines**, à concentration variable le long du cycle
 - protéines kinases cycline-dépendantes **Cdk** = cycliquement activées
 - des **complexes cyclines/Cdk** différents agissent **successivement** (phosphorylation des protéines composant la machinerie du cycle)

- Des **complexes** cyclines/Cdk **différents** déclenchent donc des **étapes différentes** du cycle cellulaire
- **Existence** de protéines **inhibitrices** des complexes cyclines/Cdk
- **Dérèglement** du système de contrôle du cycle cellulaire ► **cancer**
- **Analogie** du système de contrôle du cycle cellulaire avec **système de contrôle d'une machine à laver le linge** :
 - phases du cycle cellulaire (G1, S..) analogues aux stades du lavage (entrée de l'eau, ajout de détergent, lavage, rinçage..)
 - dans les 2 cas, un contrôleur déclenche chaque processus de façon séquentielle

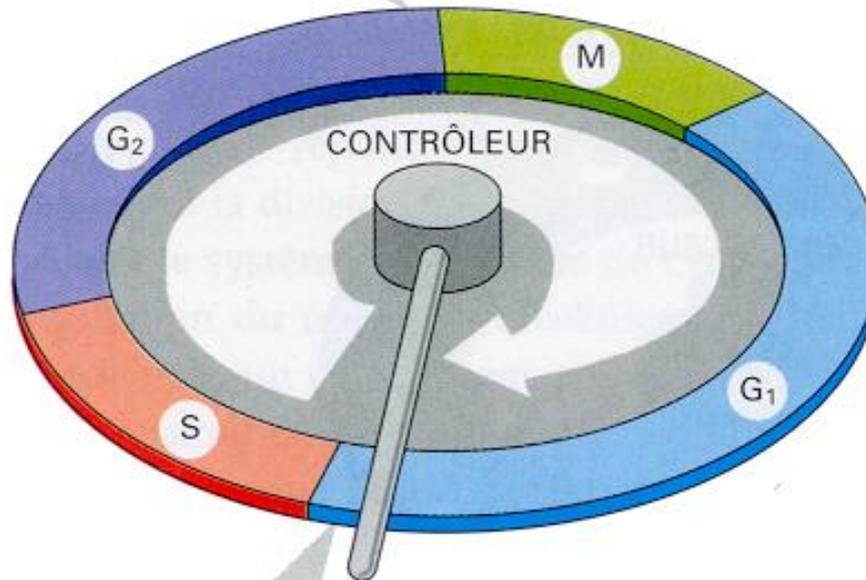
Tout l'ADN est-il répliqué ?

La cellule est-elle assez volumineuse ?

POINT DE CONTRÔLE G₂

ENTRÉE EN PHASE M

Deux points de contrôle
du cycle cellulaire



ENTRÉE EN PHASE S

POINT DE CONTRÔLE G₁

La cellule est-elle assez volumineuse ?

L'environnement est-il favorable ?

L'ADN est-il endommagé ?

4b. Mort cellulaire : modalités

Il existe deux modalités de mort cellulaire différentes :

- mort cellulaire programmée (MCP) = apoptose
- mort cellulaire accidentelle = nécrose

4b1. Mort cellulaire programmée (MCP) : **apoptose**

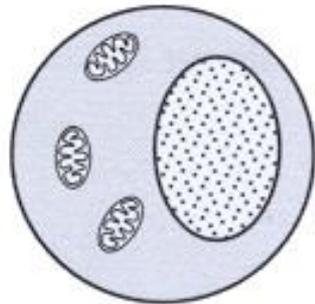
- **programme interne** de mort (**suicide** cellulaire)
- « apoptose » évoque **feuille qui tombe, se flétrit, part en morceaux**
(clinique : ptosis de la paupière = chute de la paupière)
- **déclenchée par signaux**
 - # **intracellulaires** (lésions de l'ADN...) (voie intrinsèque, suicide « volontaire »)
 - # **extracellulaires** (déficit en facteurs de croissance,....)
(voie extrinsèque, suicide « proposé »)
- **activation d'une cascade protéolytique** intracellulaire mettant en jeu des **caspases**, enzymes protéolytiques ayant un résidu cystéine dans leur site actif (**c**) et coupant en C-terminal d'un résidu aspartate (**asp**)
- **modifications cellulaires** :
 - l'ADN se rompt, la chromatine se condense et le noyau tombe en pièces
 - la cellule entière se rapetisse et se fragmente en **morceaux** entourés d'une membrane = les **corps apoptotiques**

- Apoptose = mort « propre » sans rupture de la membrane plasmique
- mais : modification de la répartition des phospholipides mb plasmique (phosphatidylsérine PS caractéristique de l'hémimembrane plasmique interne passe sur versant externe)
- finalement, phagocytose des corps apoptotiques par macrophages en l'absence de réaction inflammatoire (mort « silencieuse » de la cellule)
- Phénomène physiologique normal :
 - durant développement embryonnaire (SN, morphogenèse)
 - pour renouvellement tissulaire (homéostasie tissulaire)
- Dérégulation de cette auto-destruction :
 - inhibition : malformations, cancers..
 - suractivation : maladies neurodégénératives, infarctus..

mort cellulaire programmée

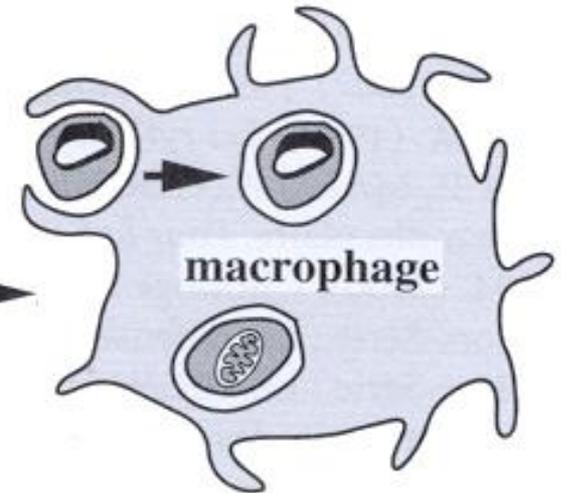
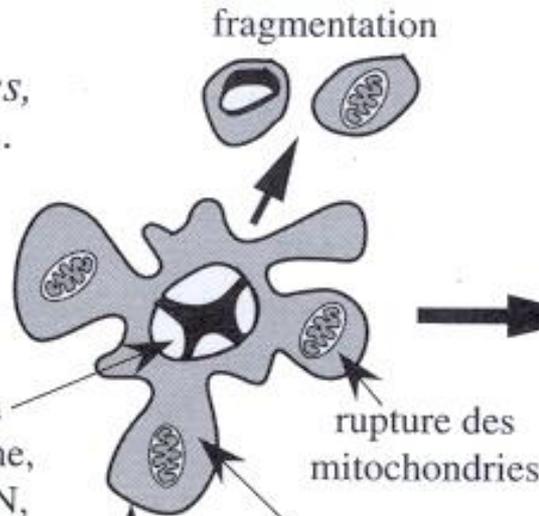
Apoptose

Signaux extracellulaires, lésions ADN...



condensation de la chromatine, hydrolyse ADN, fragmentation noyau

modifications de répartition de phospholipides membranaires



phagocytose
pas de réaction inflammatoire

4b2. Nécrose cellulaire

- Mort cellulaire « accidentelle » brutale
- suite à agression extérieure sévère (agents toxiques, irradiations...)
- gonflement cellulaire puis lyse avec rupture des membranes cellulaires conduisant à la libération du contenu du cytosol dans le milieu extracellulaire
- ► réaction inflammatoire au niveau du tissu

mort cellulaire
accidentelle par
agression

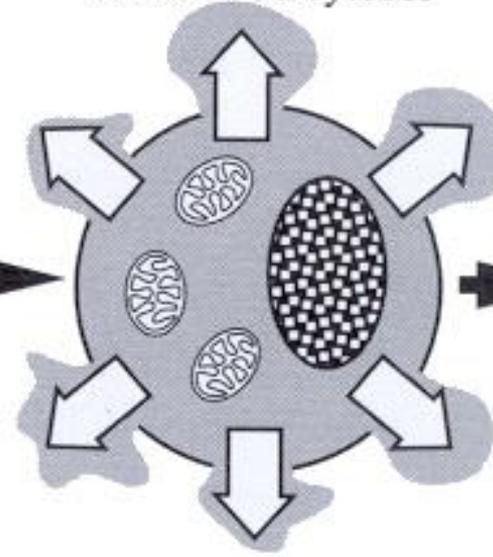
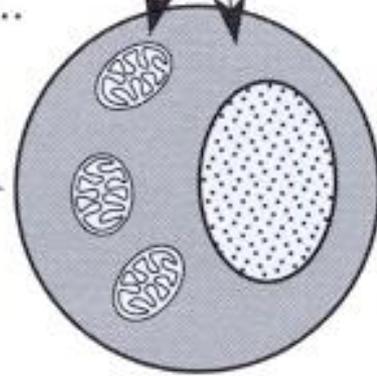
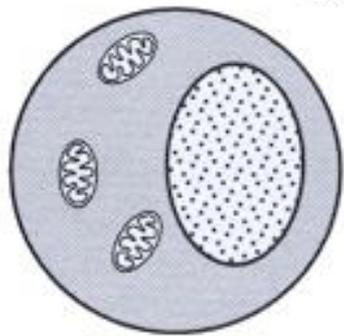
Nécrose

*Lésion
mécanique,
chimique...*

gonflement

rupture de la membrane
plasmique, libération du
contenu du cytosol

**réaction
inflammatoire**



5. **Systèmes** cellulaires expérimentaux **modèles**

5a. Unité et diversité des cellules

- Toutes les cellules actuelles proviennent apparemment d'un **ancêtre commun**
- Les cellules ont toutes une **chimie de base semblable**
- Les **propriétés fondamentales** de la cellule se sont **conservées** durant l'évolution > **sélection darwienne !**
- il est **donc permis d'extrapoler** (dans une certaine mesure) les observations faites avec un type cellulaire donné
- **mais** les cellules contemporaines sont **aussi très différentes** les unes des autres dans leur aspect et leurs fonctions
- il est donc souhaitable d' **expérimenter avec le type cellulaire** le plus facile à utiliser qui est **adéquat** pour la question posée

5b. Exemples de systèmes cellulaires modèles

- la bactérie *Escherichia Coli* (E. coli) est très étudiée par les biologistes moléculaires
- la levure de bière *Saccharomyces cerevisiae* est une cellule eucaryote simple
- le monde animal est représenté par :
 - le nématode *Caenorhabditis elegans* (C. elegans)
 - la mouche *Drosophila melanogaster*
 - la grenouille *Xenopus laevis* (xénope)
 - la souris *Mus musculus*
 - et l'Homme *Homo Sapiens*
(recherche clinique, ~ 10^{13} cellules, génome ~ $3 \cdot 10^9$ pb)

Escherichia coli

- bactérie Gram négative
(car possède paroi)
- **procaryote**
- petite cellule « simple »
- **poids** sec : $3 \cdot 10^{-13}$ g
- hôte normal **intestins** Homme
(chez Homme : 1 à 3 kg, $\sim 10^{16}$!
~ mille fois plus que cellules)
- reproduction rapide (20 min)
par scissiparité
- taille **génom**e : $\sim 4,6$ millions pb
(4.639.221 pb)
- nombreux mutants
- modèle pour études moléculaires
des **mécanismes de base** de la **vie**
(métabolisme, réplication de l'ADN...)

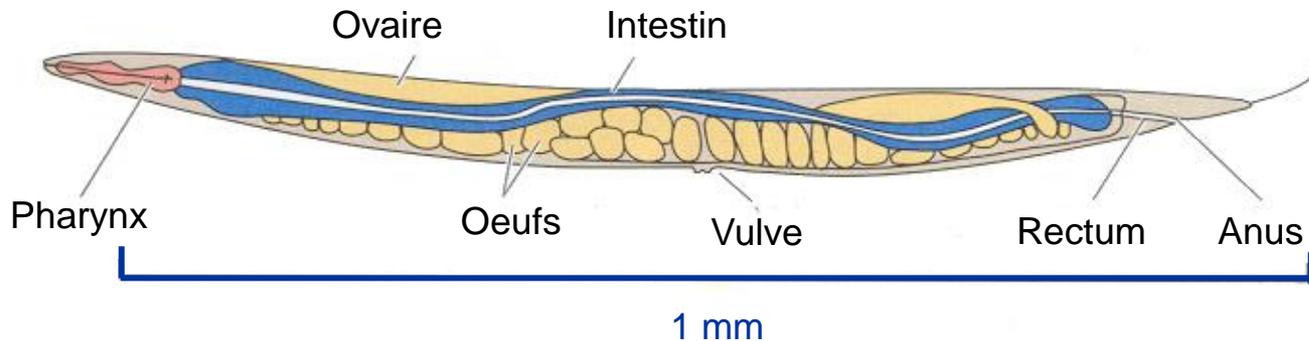
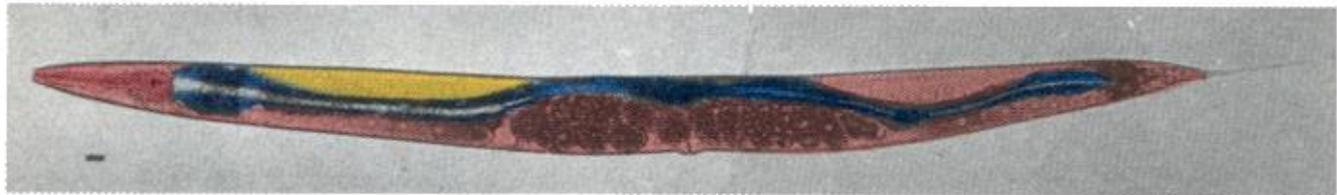
Saccharomyces cerevisiae

- levure de bière
- champignon **monocellulaire**
(= unicellulaire)
- **eucaryote** simple et robuste
- reproduction rapide (~ 2 h)
- taille génome : ~ **13 millions pb**
(13.117.000 pb)
~ 3 fois le génome d' *E. Coli*
- nombreux mutants

- modèle pour **mécanismes**
de base des cellules **eucaryotes**
(cycle cellulaire, cancer..)

Caenorhabditis elegans

- nématode (petit **ver de terre**)
- **origine** connue pour chacune des **959 cellules** somatiques de l'adulte
- taille génome : ~ **100 millions pb**
- modèle pour différenciation cellulaire et développement embryonnaire
- le programme de développement comporte la **mort programmée de cellules (apoptose)**



Caenorhabditis elegans :

arbre généalogique de toutes les cellules depuis l'œuf fertilisé

