

## TD N°4 : Le cycle Cellulaire Le Noyau interphasique et cycle cellulaire

### A l'interphase

- ◆ Donner les caractéristiques morphologiques des noyaux.
- ◆ Décrire l'ultra structure des 04 composants : l'enveloppe nucléaire, la chromatine, le nucléole et le nucléoplasme.
- ◆ Décrire la technique d'isolement puis Donner la composition moléculaire et le rôle de chaque compartiment.
- ◆ Indiquer les caractéristiques spécifiques au diagnostic des cellules tumorales.

### A la mitose

- ◆ Définir la notion de cycle cellulaire, citer les phases du cycle cellulaire et indiquer leurs caractéristiques
- ◆ Indiquer les trois points de contrôle du cycle cellulaire et Nommer les familles de protéines impliquées dans ce contrôle
- ◆ Expliquer le mécanisme de contrôle de chaque point.

### 1- Introduction:

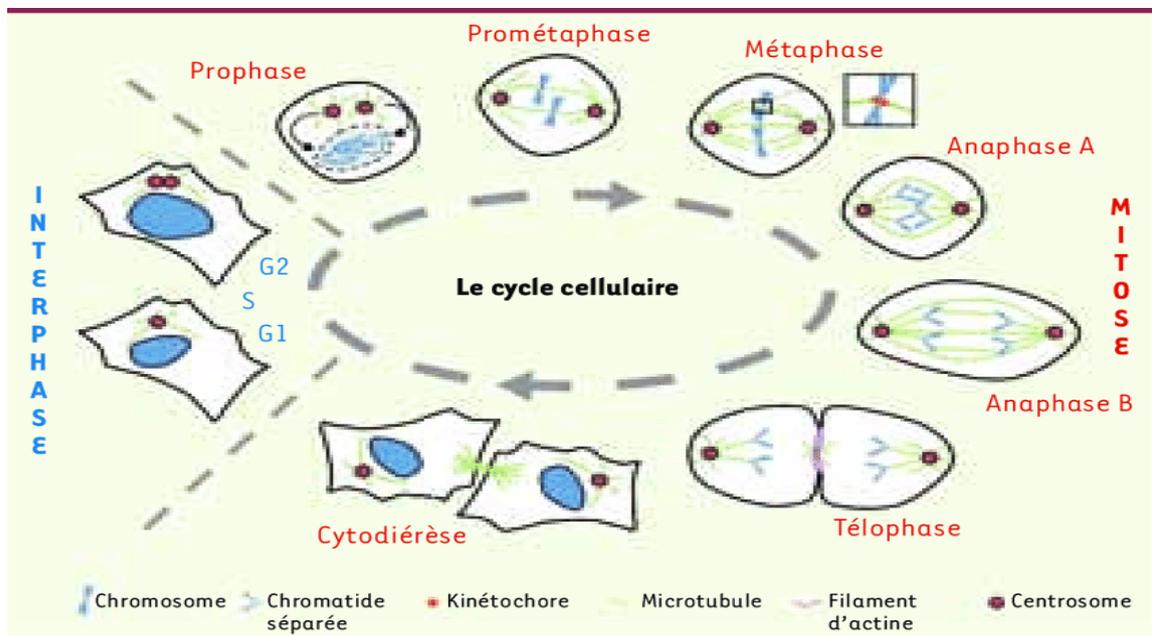
Constitué d'environ 100 000 milliards de cellules, l'organisme humain fonctionne grâce à un équilibre constant entre la destruction de cellules et la production de nouvelles cellules. Par conséquent, la vie des cellules est sous le contrôle de deux mécanismes :

- 1) **le cycle cellulaire**, qui conduit à la fabrication de cellules par leur division,
- 2) **l'Apoptose**, processus de mort cellulaire programmée qui détruit les cellules vieilles ou abîmées.

Le bon déroulement du cycle cellulaire est essentiel au fonctionnement du corps humain car il assure la croissance et le développement de l'organisme, ainsi que l'entretien et la réparation des tissus. S'il se dérègle, il entraîne une prolifération anormale des cellules par mitose, et une tumeur peut en résulter.

### 2- Le cycle cellulaire :

Il est composé de 02 phases: **L'interphase et la Mitose**. C'est la durée de vie d'une génération de cellules



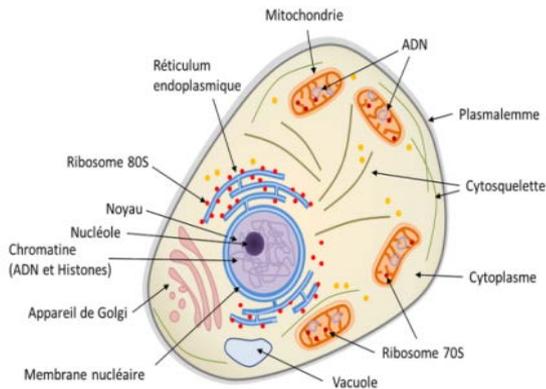
### 2.1. Le Noyau à l'interphase:

#### a) Description et structure du Noyau interphasique (caractéristiques morphologiques).

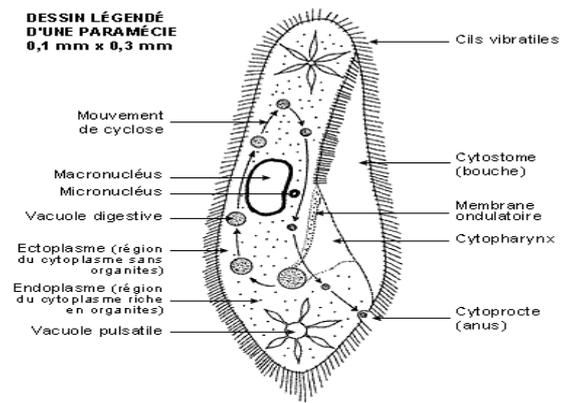
Le centre de régulation de la cellule qui contient les gènes. La plupart des cellules ne possèdent qu'un seul noyau, parfois deux (Paramécie) ou **multi nucléées** comme les cellules musculaire et les ostéoclastes, ( ) et certaines cellules hépatiques. La présence de plus qu'un noyau signifie une activité supérieure à la normale.

Les globules rouges n'ont pas de noyau (cellules ..... ) car à la maturité, elles éjectent leurs noyaux avant de pénétrer dans la circulation sanguine. Elles ne peuvent se reproduire et ne vivent que 03 à 04 mois.

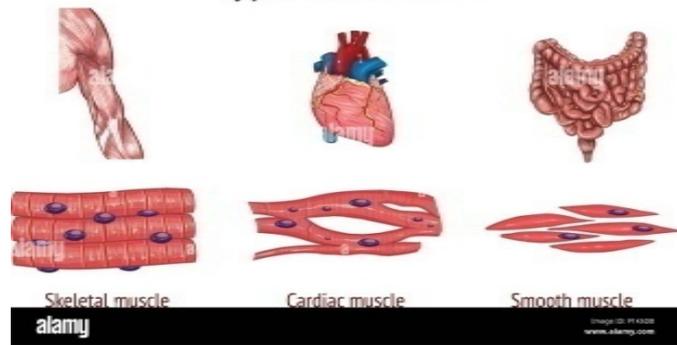
Le noyau, de diamètre moyen .....  $\mu\text{m}$ , est le plus gros organe cellulaire. Il est de même forme que la cellule, sphérique ou ovale dans la cellule .....), allongé dans la cellule .....



DESSIN LÉGENDÉ  
D'UNE PARAMÉCIE  
0,1 mm x 0,3 mm



### Types of Muscle



#### b) Les constituants du noyau interphasique

✦ **Technique d'isolement de chaque compartiment:** L'UCD permet d'isoler la fraction noyau action des ultrasons ou chocs osmotiques afin d'isoler séparément les sous fractions du noyau : l'enveloppe (membrane) nucléaire, chromatine et nucléole.

✦ **Ultrastructure ou Composition moléculaire et rôle spécifique de chaque compartiment.**

L'enveloppe nucléaire délimite une solution colloïdale gélatineuse appelée .....dans laquelle les nucléoles et la chromatine se trouvent en suspension. Comme le cytosol, le nucléoplasme contient des sels, des nutriments et d'autres substances chimiques. Il est composé de :

◆ **L'enveloppe ou membrane nucléaire** délimite une solution colloïdale appelée **nucléoplasme**. Elle est formée d'une double membrane (chacune tripartite). L'espace entre les deux membranes est l'espace périnucléaire. La membrane nucléaire extérieure prolonge le RE du cytoplasme et porte des ribosomes sur sa face externe pour participer à la protéosynthèse. À certains endroits, L'enveloppe porte des **pores nucléaires**.

◆ **La Chromatine**, réseau de filaments fins et très longs composés d'ADN et d'**histones**, des protéines globulaires de support. Les **nucléosomes** «corps du noyau» sont les unités fondamentales de la chromatine (amas sphériques de huit histones portant une molécule d'ADN qui s'enroule autour d'eux). Quand la cellule se divise, les filaments de chromatine se spiralisent et se condensent pour former de courts bâtonnets appelés **chromosomes** « corps colorés». Un filament d'ADN peut rétrécir de 10 000 fois. Ces segments actifs de chromatine diffuse (appelée euchromatine) sont habituellement invisibles au microscope optique. Les segments inactifs de chromatine condensée (appelée hétérochromatine)

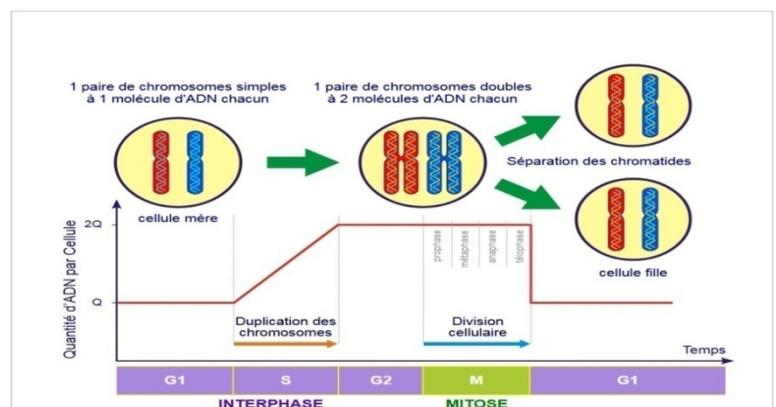
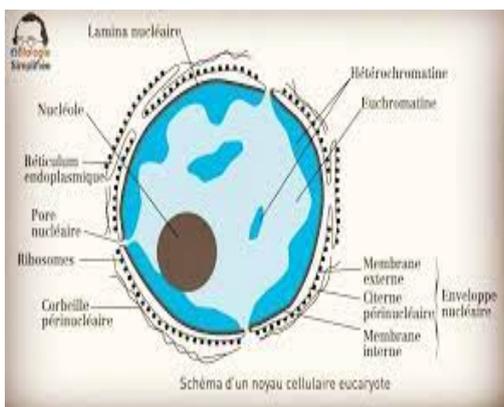


Figure : Le noyau interphasique et l'évolution de l'ADN au cours du cycle cellulaire

♦ Le **nucléole** «petit noyau» corps sphérique sans membrane, un ou deux nucléoles. Il permet l'assemblage des sous-unités des ribosomes par combinaison des molécules d'ARNr avec des protéines importées du cytoplasme vers le noyau et il est très gros dans les cellules en croissance. Le nucléole est délimité par de l'ADN associé et contient de l'ARN fibrillaire et de l'ARN en grains.

## 2.2. Le Noyau mitotique:- La Division cellulaire ou mitose Equationnelle

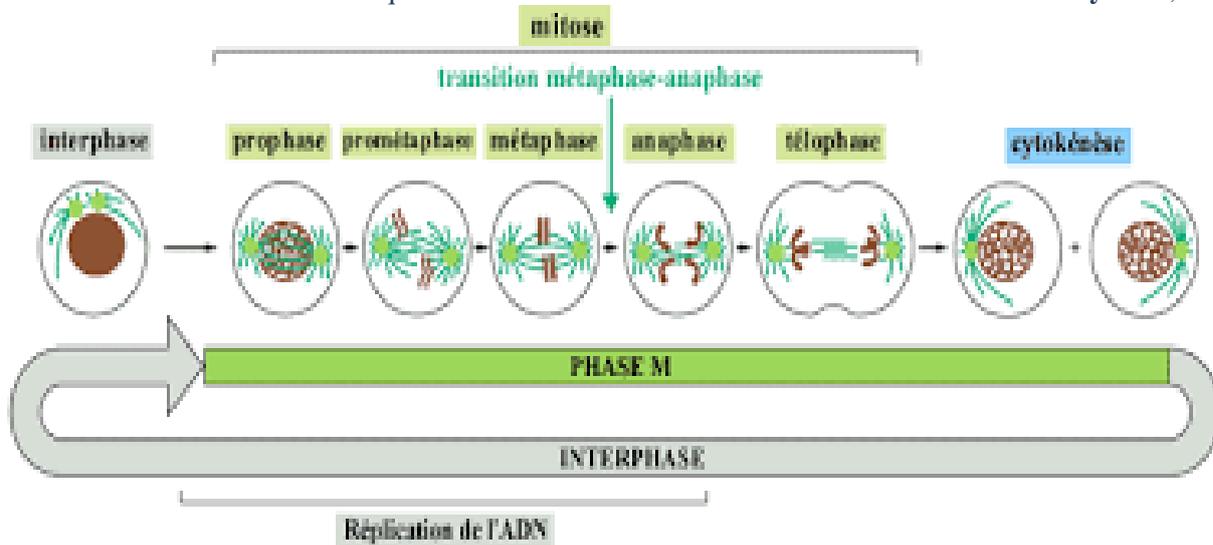
La mitose est le processus de la division cellulaire. C'est la division de la cellule mère en deux cellules filles (cellules identiques à la cellule-mère). La mitose équationnelle se produit dans les cellules ..... selon 04 étapes successives telle que la cellule humaine (durée moyenne = 01 Heure):

♦ **La prophase (20 mn):** Disparition momentanée de la membrane nucléaire et du nucléole avec spiralisation de la chromatine et formation des chromosomes; Les centrosomes, dupliqués lors des stades G1 et G2, s'éloignent l'un de l'autre et deviennent des **Asters** ou **centres mitotiques** (MTOC, *Microtubule Organizing Center*) à l'origine des microtubules permettant la mise en place du fuseau mitotique, ou fuseau achromatique. L'événement majeur de la **prophase II (ou prométaphase)** est la désagrégation de l'enveloppe nucléaire du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Les microtubules polaires pénètrent dans l'espace nucléaire et se fixent sur les kinétochores, modifiés à cet effet. Ils sont alors qualifiés de microtubules kinétochoriens. Ils exercent des tensions sur les chromosomes auxquels ils sont attachés.

♦ **La métaphase (10 mn):** formation du fuseau achromatique et position des chromosomes au milieu de la cellule à égale distance des deux pôles (formation .....);

♦ **L'anaphase (10 mn):** Séparation des deux chromatides sœurs, suite à la rupture du centromère. Chaque chromatide migre vers l'un des deux pôles, entraînée par le raccourcissement des microtubules kinétochoriens ou rétraction du fuseau achromatique. Les microtubules polaires s'allongent, ce qui écarte les pôles du fuseau.

♦ **La Télaphase (20 mn):** débute dès que les mouvements des chromosomes cessent. Réapparition de la ..... et ..... avec désérialisation des chromatides pour reformer la chromatine. Les microtubules disparaissent progressivement. Les éléments appartenant au réticulum endoplasmique, à l'appareil de Golgi, mais aussi les mitochondries, se séparent en quantités égales dans les deux futures cellules filles. Et enfin La ..... (division du cytoplasme) pour la séparation de la cellule-mère en 2 cellule-filles identiques suite à la formation de **l'anneau contractile Actine-Myosine**;



## 3- Le contrôle du cycle cellulaire

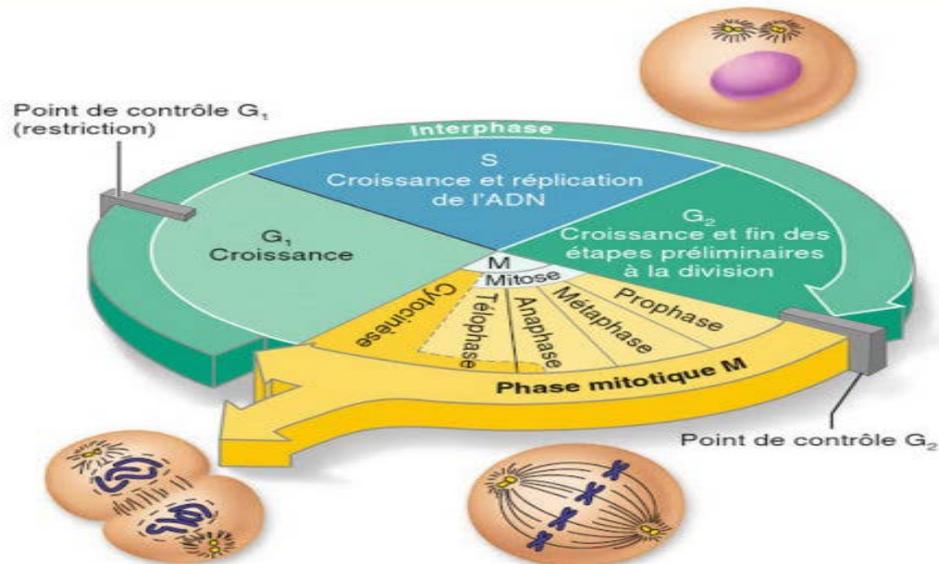
Au cours du cycle cellulaire l'important, c'est la division à l'identique de la cellule, avec chaque cellule fille qui a un patrimoine génétique complet et identique à la cellule mère.

Le contrôle des différentes étapes du cycle cellulaire est assuré par des molécules qui sont des protéines, soit toutes seules soit en complexe macromoléculaire, c'est-à-dire plusieurs protéines associées entre elles.

Pour que la cellule entre en cycle, de la phase G0 de repos à l'entrée du cycle cellulaire, il faut la présence de facteurs de croissance dans le milieu environnant de la cellule, sinon pas de cycle. En présence de facteurs de croissance, la cellule débute son cycle de façon irréversible même si le facteur de croissance disparaît ensuite, le cycle cellulaire est lancé et ira jusqu'au bout.

Les points principaux de contrôle du cycle cellulaire sont d'abord un point de vérification de la croissance de la cellule (si elle a été suffisamment importante), un point de réparation de l'ADN (l'ADN doit être réparé donc il y a des enzymes de réparation qui sont là pour réparer d'éventuelles lésions), et un point qui vérifie qu'il y a bien duplication de l'ADN (deux copies identiques de l'ADN destinées à chacune des cellules filles).

Une fois que la mitose est déclenchée il y a d'autres contrôles, assurés par des complexes macromoléculaires multiples et différents en début et en fin mitose, avec certains dans le noyau, et d'autres dans le cytoplasme.



Parmi ces protéines contrôle du cycle cellulaire, la plus importante est la protéine pP53 qui est un facteur de transcription soit une protéine du cytosol qui va dans le noyau pour se fixer sur le promoteur de certains gènes afin d'activer la transcription de ces gènes.

Cette protéine P53 contrôle en particulier la transcription des gènes importants pour la réparation de l'ADN, pour le cycle cellulaire et pour la mort de la cellule.

- ✦ En situation normale, (pas de stress), il y a de petites quantités de P53 pour activer les gènes destinés à la réparation de l'ADN et permettre la survie de la cellule. En situation de stress important, P53 active des gènes qui stoppe le cycle cellulaire et provoque la mort de la cellule.

- ✦ Il y a des mutations du gène P53 dans de nombreux cancers incapables de déclencher l'apoptose. Or un certain nombre de traitements anticancéreux, notamment les irradiations ou la chimiothérapie, qui déclenchent l'apoptose de la cellule et empêchent le cycle cellulaire.

- ✦ Par ailleurs, Il y a d'autres anomalies du cycle cellulaire et du contrôle du cycle cellulaire dans la cellule cancéreuse qui est capable de se mettre en cycle cellulaire même en absence de facteur de croissance. Ceci est dû en particulier à des mutations de récepteurs de facteur de croissance qui est sur la membrane de la cellule cancéreuse et qui est constamment activé même quand il n'y a pas de facteurs de croissance.

- ✦ Aussi, dans la cellule cancéreuse, il y a de nombreuses anomalies des régulateurs et des points de contrôle du cycle cellulaire qui font que le cycle cellulaire peut se déclencher même en l'absence de réparation complète de l'ADN ce qui aboutit à deux cellules filles dont le stock génétique inégalement réparti

- ✦ Parfois, la division cellulaire est asymétrique, avec deux cellules filles pas de même taille, (une cellule plus petite que l'autre), même si les deux copies ADN sont identiques ou bien deux cellules filles pas de même taille mais dont le contenu intracellulaire est différent, (les deux copies d'ADN identiques mais les ARN m différents)

### b) Diagnostic des cellules tumorales. (Dysfonctionnement cellulaire)

La cellule cancéreuse est capable de se mettre en cycle cellulaire même en l'absence de facteur de croissance. Le processus tumoral est la prolifération anormale de cellules qui aboutit à la formation d'un nouveau tissu autonome appelé tumeur. Les cellules cancéreuses sont peu différenciées. La cellule cancéreuse commence à se développer et à se diviser de façon désordonnée au lieu de mourir quand elle le devrait. Elle reste immature. Contrairement aux cellules saines qui ne se divisent qu'un nombre limité de fois, les cellules cancéreuses peuvent se multiplier indéfiniment.

Les anomalies se produisent suite à des erreurs lors de la réplication ou reproduction de l'ADN, lorsque la cellule se divise. Ces mutations surviennent sur l'ADN d'une cellule somatique d'un tissu particulier, par exemple sur l'ADN d'une cellule du colon. Il s'ensuit l'identification par la cellule de ces anomalies dans son cycle cellulaire et d'effectuer soit une action de correction de ces erreurs, soit son autodestruction (apoptose).

Si ces erreurs ne sont pas réparées, elles s'accumulent au fil des divisions et provoquent le cancer. On considère qu'il faut environ une dizaine de mutations pour que le phénomène de cancérisation apparaisse.