

## 1.1- Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est l'ensemble des modifications subies par une cellule entre deux mitoses successives, c'est-à-dire depuis sa formation par division de la cellule mère, jusqu'au moment de sa division par mitose en deux cellules filles (Maillet, 2006). Il comprend 3 phases essentielles (**Fig.1**) :

- **L'interphase** : l'étape la plus longue représentant généralement 90% de la durée du cycle. Pendant cette phase, la cellule croît et copie ses chromosomes en préparation de la division cellulaire (Campbell et Reece, 2004).

- **La mitose** : au cours de laquelle la cellule se reproduit. Elle comprend quatre phases distinctes : prophase, métaphase, anaphase et télophase.

- **La cytotérière** : durant laquelle la cellule finalise son cycle par une division du cytoplasme (Marieb, 1993). Le **Tableau I** donne plus de détails sur les différentes phases du cycle cellulaire.

La durée du cycle cellulaire est extrêmement variable entre les différents types cellulaires (Maillet, 2006).

Ceci est dû au fait qu'un mécanisme de régulation gouverne le cycle cellulaire à l'aide de complexes cdk/cycline énumérés avec leurs fonctions respectives en **Tableau II** (Bassaglia, 2001, 2004).

Selon les espèces et les conditions de croissance, la durée du cycle cellulaire varie de 2 à 3 heures dans l'organisme unicellulaire tel que la levure bourgeonnante *Saccharomyces cerevisiae* (Bolsover et al., 2006). Tandis qu'une cellule de mammifère boucle son cycle en 24 heures environ. Cependant dans certaines cellules, par exemple les cellules du foie humain, le cycle cellulaire dépasse une année. Dans les embryons d'animaux en croissance, les cellules peuvent boucler leur cycle en moins de 20 minutes. Les cycles cellulaires les plus courts ont été reconnus dans la mouche de vinaigre (*Drosophila melanogaster*) environ 8 minutes (Raven et al., 2007).

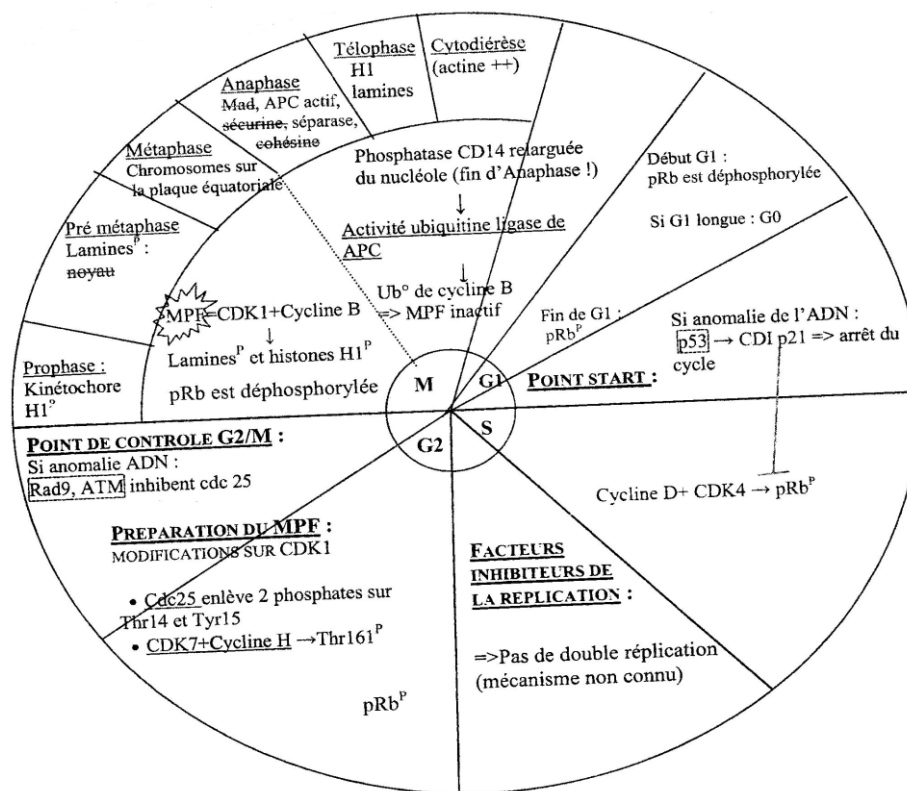
## 1.2- La régulation du cycle cellulaire

La régulation du cycle cellulaire est exécutée au niveau des points de contrôles et possède plusieurs fonctions essentielles :

- Le maintien de l'ordre rigoureux des phases ;
- Le contrôle précis de transition des phases (G1 /S, G2: M) qui dépend principalement des protéines cdk et cyclines;

**Tableau I :** Quelques caractéristiques du cycle cellulaire des cellules animales et des cellules végétales (Marieb, 1993, Raven et *al.*, 2003).

Phases du cycle cellulaire	Cellule végétale	Cellule animale
Inter phase	<b>Phase G1</b> La taille de la cellule double ; les organites et les autres protéines sont synthétisées ; le noyau commence à migrer vers le centre de la cellule.	Les cellules croissent rapidement et accomplissent leur activité de routine, les centrioles commencent à se répliquer à la fin de cette phase.
	<b>Phase S</b> L'ADN est répliqué ; les protéines associées à L'ADN sont synthétisées.	Début au moment ou commence la synthèse de l'ADN et se termine quand l'ADN s'est répliqué.
	<b>Phase G2</b> Les structures nécessaires à la mitose et à la cytokinèse se mettent en place ; la préprophasique apparaît, la condensation des chromosomes commence.	Généralement très courte, se caractérise principalement par une forte augmentation du volume cellulaire. A la fin de G2, la réplication du centriole (commence pendant G1).
<b>Mitose</b>	La mitose est la série d'événement qui mène à la répartition de l'ADN répliqué de la cellule mère à deux cellules filles. La structure la plus marquante dans cette étape est le fuseau mitotique. Au cours de cette phase les chromosomes s'alignent sur la plaque équatoriale, les chromatides sœurs se séparent, et les chromosomes fils qui en résultant vont vers les pôles opposés de la cellule. Au moment où la mitose se termine, la cytokinèse se produit avec l'apparition du sillon de division dans les cellules animales et dans les cellules végétales dotées de parois une structure appelée plaque cellulaire se constitue.	



**Figure 1:** Vue d'ensemble du cycle cellulaire (Campbell,1995).

Au début de la mitose un facteur capable d'enclencher la mitose c'est le MPF qui est un complexe hétérodimérique de 2 sous unités : une cycline B (régulatrice) associée a une cdk1 (catalytique).Il est capable de phosphoryler les histones H1et les lamines nucléaire qui sont des substrats de le MPF, l'APC s'active alors stimule directement la dégradation de cycline a la fin de la phase M, le MPF s'inactive, le p53 est un facteur de transcription codant pour p21 permet la formation des complexes cdk4/cycline D.

Tableau II : Régulation du cycle cellulaire (Pollard et Earnshaw, 2004).

Enzymes du cycle cellulaire Kinases dépendantes des cyclines et leurs cyclines partenaires		
Kinase	Cyclines (+Autre) partenaires	Fonction
<b>Cdk1 (p34<sup>cdc2</sup>)</b>	A B1, B2 (le xénope possède cinq cyclines de type B) Cdk1-cycline B lie également p9	Mammifère : déclenche la transition G2→M. Levure : déclenche les transitions G1→S et G2→M. La cycline A est synthétisée en phase S et détruite au début de la prométaphase. Les cyclines B sont synthétisées en S/G2 et détruites une fois les chromosomes fixés correctement au fuseau.
<b>Cdk2</b>	A, E	Déclenche la transition G1→S.
<b>Cdk3 Cdk4, Cdk6</b>	? D1-D3	Mal comprise ; pourrait déclencher la transition G1→S phosphorylation de la protéine de sensibilité au rétinoblastome (pRb) en G1 déclenche le passage du point de restriction et la synthèse de la cyclineE. La synthèse des cyclines D est contrôlée par des facteurs de croissance extracellulaire.
Modulateur	Substrat Cdk	Fonction
<b>Ckl :p27<sup>kip1</sup></b>	La plupart des complexes Cdk-cycline	Le cycle cellulaire s'arrête en réponse aux suppresseurs de croissance, tels que le TGF-β, au cours du contact d'inhibition et de la différenciation.
<b>Ink4b :p15<sup>Ink4b</sup></b>	Cdk4, Cdk6	Arrêt du cycle cellulaire en réponse au TGF-β; également altéré dans de nombreux cancers.
<b>Ink4C :p18<sup>Ink4c</sup></b>	Cdk4, Cdk6	Arrêt du cycle cellulaire en réponse aux suppresseurs de croissance.
<b>Ink4d :p19<sup>Ink4d</sup></b>	Cdk4, Cdk6	Arrêt du cycle cellulaire en réponse aux suppresseurs de croissance.
<b>Kinase Wee1</b>	Cdk1 y <sup>15</sup>	Kinase nucléaire : inhibe le complexe Cdk1-cycline B en phase G2.
<b>Kinase Wee2</b>	Cdk1 T <sup>14</sup> +Y <sup>15</sup>	Cdk1 cycline Kinase cytoplasmique ; inhibe le complexe B en phase G2.
<b>Phosphatase cdc25A</b>	?	Favorise la transition G1→S.
<b>Phosphatase cdc25C</b>	Cdk1 y <sup>14</sup> , T <sup>15</sup>	Favorise la transition G2→M déphosphoryle Cdk1 complexée aux cyclines A et B sur les résidus T <sup>14</sup> et Y <sup>15</sup> .

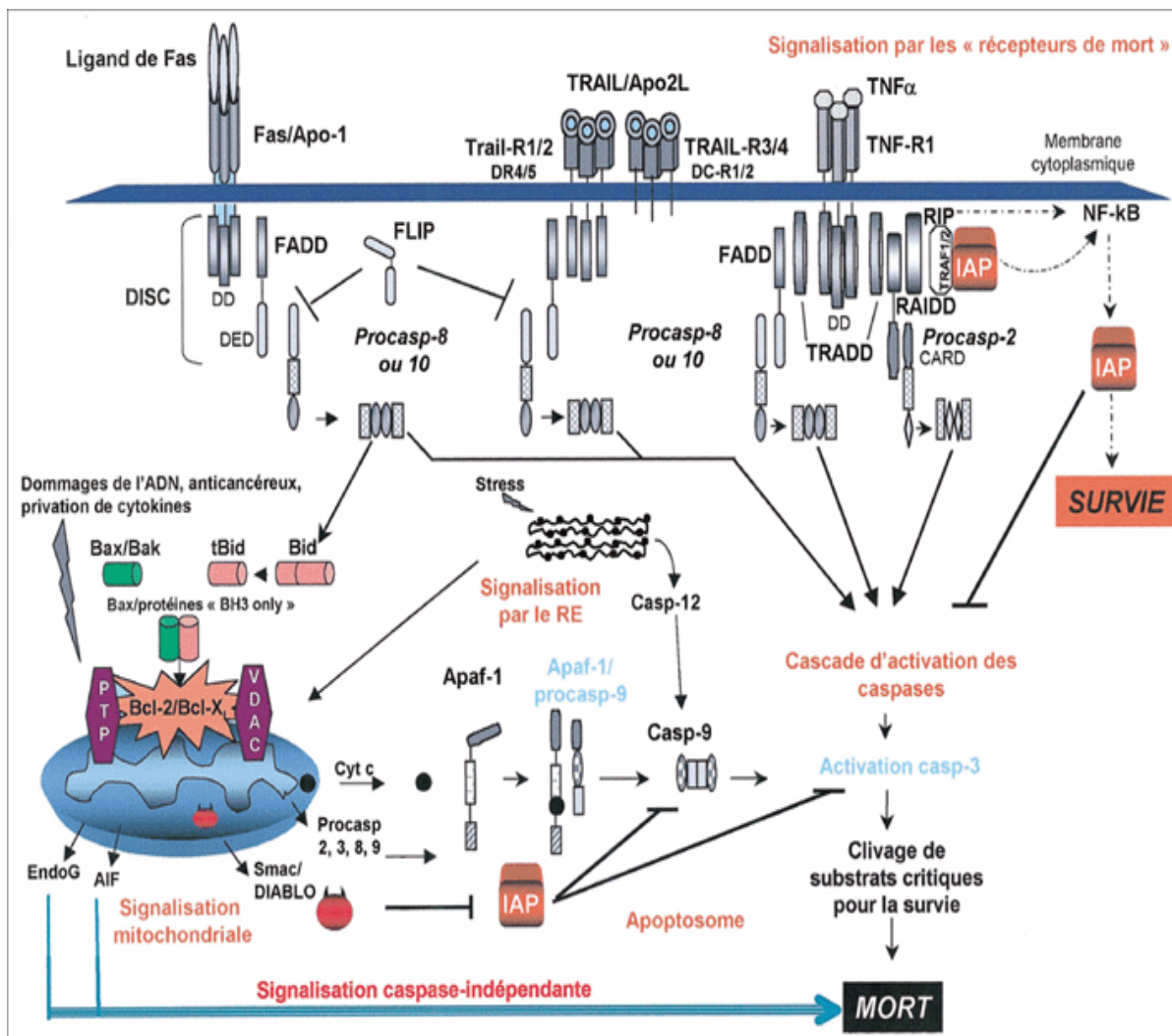
- La surveillance de mécanismes fondamentaux qui conditionnent la vie cellulaire (La qualité de l'ADN, le maintien du patrimoine génétique, de l'exactitude de la réplication, et la prolifération cellulaire);
- L'achèvement de la réplication et le positionnement des chromosomes (Maillet, 2006).

### 1.3- L'apoptose

Les cellules meurent pour deux raisons différentes : soit d'une manière accidentelle (résultat d'un traumatisme mécanique ou d'exposition à certains agents toxiques). Ce phénomène est souvent appelé nécrose et c'est le seul type de mort observée dans les organismes unicellulaires. Le deuxième type de mort est le résultat d'un mécanisme interne de suicide connu sous le nom d'apoptose ou mort cellulaire programmée (Bolsover et *al.*, 2006).

Dans le cas de l'apoptose (**Fig.2**), le cytoplasme se condense. mais les organites semblent rester intacts. La chromatine se condense également (le noyau est dit pycnotique) et l'ADN se fragmente en morceaux correspondant aux nucléosomes. Finalement, la cellule peut se fragmenter. Dans ce cas, des protubérances membranaires se forment et se détachent de la cellule sous forme de corps apoptotiques. Le point important est qu'au cours de ces processus, les membranes restent intactes et il n'y a donc pas de libération de débris. La membrane plasmique subit toutefois une modification importante : les phosphatidylysérines, caractéristiques de l'hémimembrane interne sont exposées sur la face externe, ce qui permet la reconnaissance des cellules et des corps apoptotiques par les macrophages. La phagocytose a lieu sans réaction inflammatoire : l'apoptose permet donc l'élimination «silencieuse» de cellules.

Ce processus est aussi un phénomène physiologique courant : l'élimination de cellules au cours du développement embryonnaire (neurones, cellules interdigitales) se fait par apoptose. Au niveau du thymus, l'apoptose est induite dans les lymphocytes T reconnaissant le soi qui sont ainsi éliminés. De même, les lymphocytes T cytotoxiques détruisent leur cellule cibles en induisant entre autre, leur apoptose par l'intermédiaire d'une molécule particulière "FasL" (pour ligand de fas; fas étant un récepteur porté par de nombreuses cellules, dont l'activation déclenche l'apoptose) (Bassaglia, 2001; 2004).



**Figure 2 :**Organisation générale de la machinerie apoptotique (Freshney, 2005).

La liaison du ligand de Fas induit une trimérisation de son récepteur qui modifie la conformation du domaine DD ceci permet son interaction avec FADD au niveau du domaine DED qui s'associe à la procaspase -8 permettant son activation. La procaspase 8 activé déclenche la cascade d'activation d'autre caspase. Le FADD est recruté par la signalisation fas, le TRADD est recruté par TNFR1 après fixation de son ligand. Comme FADD, TRADD possède un domaine DD qui peut s'associer a FADD ou à la protéine kinase RIP. La procaspase 2 s'associe par l'intermédiaire de son domaine CARD au domaine CARD présent sur la protéine RAIDD qui intéragit avec le RIP intervient dans la signalisation de survie généré par TNFR1 via l'activation du facteur NF-κB. L'ouverture des pores de la mitochondrie permet la libération dans le cytoplasme cyt-c, AIF. Cette voie mitochondriale peut être inhibée par Bcl2.