La multiplication des cellules des vertébrés cultivées en dehors de l'organisme

Autor(en): **Gotzos, V.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles = Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg**

Band (Jahr): **67 (1978)**

Heft 1

PDF erstellt am: **30.04.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-308555

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

La multiplication des cellules des vertébrés cultivées en dehors de l'organisme

par V. GOTZOS,
Institut d'Histologie et d'Embryologie générale de l'Université de Fribourg

Chaque organisme commence son existence à l'état de cellule unique "cellule-œuf" résultant de la fusion de l'ovule et du spermatozoïde. L'augmentation du nombre des cellules ou "multiplication cellulaire" est à la base de la croissance de tous les organismes pluricellulaires et s'effectue par division cellulaire. Celle-ci consiste en la formation de deux nouveaux éléments, autonomes et identiques (cellules filles) à partir d'un élément préexistant (cellule mère). Ce type de filiation n'est évidemment pas le même que celui que nous connaissons par exemple pour l'espèce humaine. En effet lorsque les deux cellules filles sont formées, la cellule mère n'existe plus comme entité morphologique; elle "continue son existence" à travers les constituants transmis aux deux cellules filles, notamment l'acide désoxyribonucléique (ADN) qui, dans une division normale, doit être "identique" (quantitativement et dans sa structure moléculaire) dans chacune des cellules filles. Ceci est assuré, dans la cellule mère, par deux phénomènes fondamentaux connus sous le nom de *mitose* (ou division indirecte ou mitose de type somatique) et de *synthèse* (duplication de l'ADN). La mitose a pour but la séparation en deux parties des constituants morphologiques et chimiques de la cellule mère, notamment de l'ADN ou mieux du génome cellulaire, constitué principalement d'ADN et de protéines (nucléoprotéines). La séparation s'effectue par étapes bien distinctes (4 étapes: prophase, métaphase, anaphase, télophase) caractérisées par la spiralisation des filaments chromosomiques interphasiques (invisibles au microscope optique), la formation des chromosomes métaphasiques, leur séparation en deux parties identiques et enfin leur despiralisation et la formation du noyau tel qu'on le connaît dans les cellules qui ne sont pas en mitose (chromatine du noyau interphasique). La synthèse a pour but la duplication de l'ADN qui se réalise dans la cellule mère par formation de chaînes complémentaires à celles de l'ADN préexistant (réplication d'ADN semi-conservatrice) en dehors de la mitose et pendant une durée bien délimitée.

La mitose et la synthèse d'ADN, telles que nous venons de les décrire, nous permettent de considérer la division cellulaire comme un phénomène cyclique appelé: *cycle prolifératif de la cellule.* Celui-ci peut être défini comme "la période comprise entre la fin de la mitose de la cellule mère et la fin de la mitose de la (ou des) cellule-fille". Il est composé de la mitose, d'une période précédant le début de la synthèse d'ADN (période présynthétique ou G_1), de la synthèse (S) et d'une période qui doit s'écouler avant que la cellule puisse entamer une nouvelle mitose (période post-synthétique ou G_2). L'analyse des différentes périodes du cycle prolifératif a été possible surtout grâce à des techniques qui nous permettent d'étudier les cellules isolées, individuellement, en dehors de l'organisme, tout en maintenant leur intégrité morphologique et fonctionnelle: c'est la technique de la "culture in vitro". Il s'agit d'un système *artificiel* dans lequel les cellules vivent en dehors de l'influence de l'organisme entier. Le grand avantage de cette technique pour les études de la multiplication cellulaire peut être mieux saisi si l'on pense à la diversité et à la complexité des facteurs qui conditionnent la division cellulaire dans l'organisme entier embryonnaire ou adulte (inhibition par contact, facteurs externes et héréditaires, hormones et autres) (voir Fig. 1).

Bull. Soc. Frib. Sc. Nat. *67 (1),* 8–13 (1978)

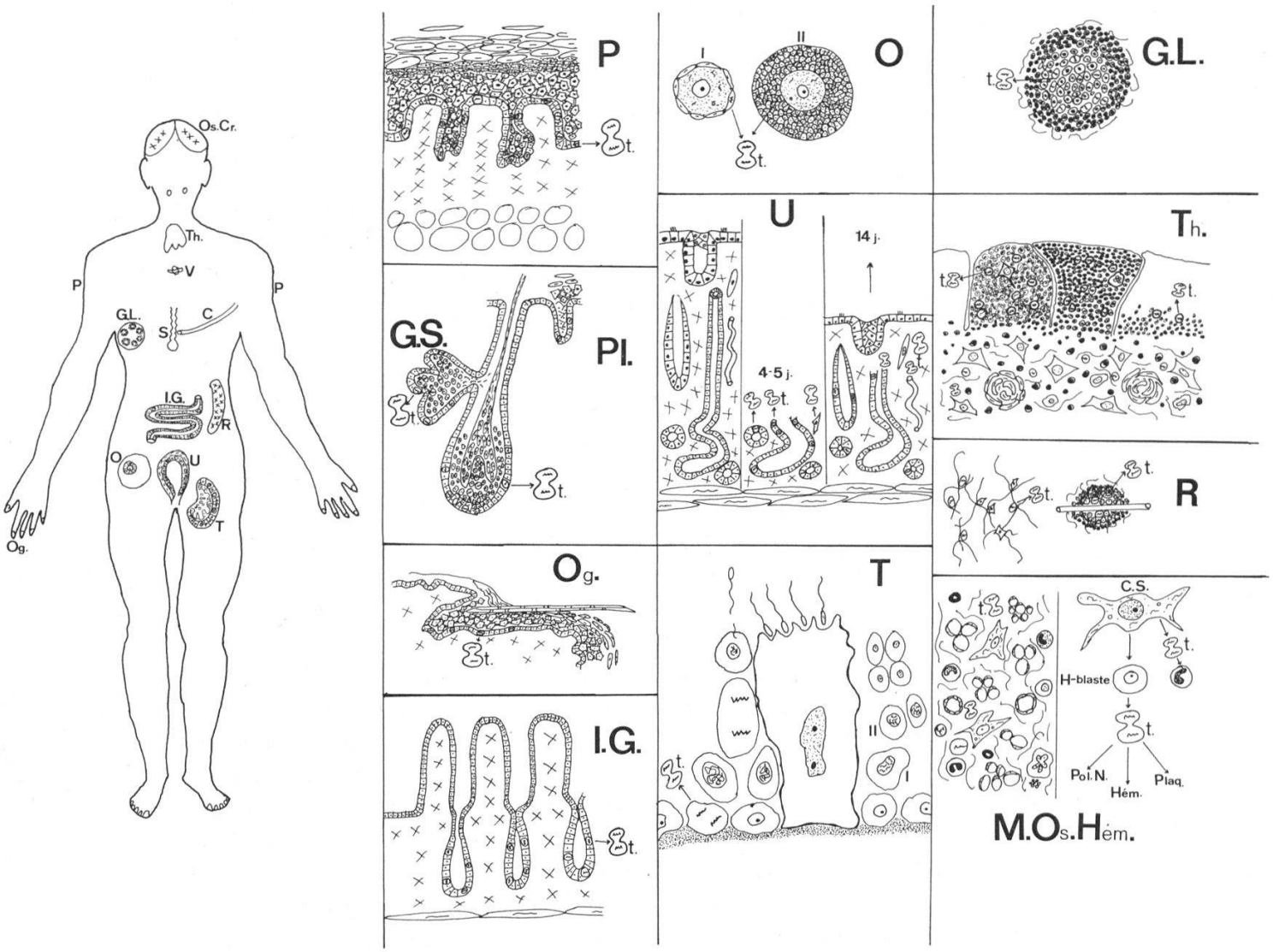

Fig. 1 :

à gauche: Représentation schématique des principaux organes du corps humain adulte où l'on rencontre normalement des cellules qui se divisent continuellement par division mitotique. Ces divisions sont commandées par un ensemble de facteurs (voir texte) régulateurs. Le nombre de cellules produites n'est jamais supérieur ou inférieur à la demande de chaque organe pour le remplacement des cellules usées ou détruites. Il s'agit ici du phénomène de l'homéostasie des tissus, c'est-à-dire, d'une régulation de la multiplication cellulaire en fonction des besoins des tissus et en équilibre entre la production et la destruction.

P: peau; Og. : ongle; Os. Cr. : os crâniens; Th. : thymus; V : vertèbre; C: côte; S: sternum; G.L.: ganglion lymphatique; I.G.: intestin grêle; R: rate; O: ovaire; U: utérus; T: testicule.

à droite: On a représenté ici schématiquement l'image microscopique de la partie des organes cités plus haut où les cellules se divisent par mitose. Ces parties sont indiquées sur la figure par une cellule en télophase (t.). Les dessins schématiques ont été effectués à partir d'images de coupes histologiques perpendiculaires au grand axe de la surface de l'organe. Dans la peau (P) par exemple, on rencontre des cellules en division dans la couche la plus

profonde de l'épiderme, dite couche germinative, d'où les nouvelles cellules vont partir pour remplacer les cellules mortes des couches superficielles de l'épiderme. On sait que les cheveux poussent en continuité. Ceci est dû à la multiplication par division mitotique des cellules de la racine du cheveu (Pl.), qui vont ensuite se kératiniser et former la partie du poil qui dépasse la surface de la peau. Au poil est annexée une glande, la glande sébacée (G.S.) qui déverse son produit (le sébum) un peu au-dessous de la sortie du poil. Le sébum est le produit des cellules mortes formées par division mitotique à partir des cellules du fond de la glande. La plaque cornée (ongle, Og.) formée à l'extrémité des doigts est le résultat de la kératinisation des cellules provenant de la racine de l'ongle, au niveau de laquelle il existe une couche cellulaire (couche germinative) dont les cellules se multiplient en continuité par division mitotique. Dans l'intestin grêle (I.G.), la couche cellulaire qui tapisse la cavité (épithélium de l'intestin) se renouvelle tous les 3 jours. Les nouvelles cellules dérivent par division mitotique des cellules des cryptes. Ces dernières sont des formations particulières, à savoir des invaginations de l'épithélium de l'intestin. Dans l'ovaire (O), les ovules au début de leur maturation sont entourées par une couche unique de cellules, dites cellules folliculaires. L'ensemble de l'ovule et des cellules forme le follicule primaire (primordial, I). Ensuite, pendant que l'ovule s'accroît, les cellules folliculaires se multiplient par division mitotique pour former 2 à 5 couches de cellules polyédriques (granuleuse). A ce stade l'ensemble, ovule et cellules, s'appelle follicule secondaire (II). Il est bien connu que chez la femme, pendant les règles (4–5 jours), la couche fonctionnelle de la muqueuse utérine (partie superficielle vers la cavité de l'utérus (U) est éliminée; par contre la partie la plus profonde de la muqueuse (couche basale) reste et toutes ses cellules (glandulaires, conjonctives, des vaisseaux, etc.) vont reformer par division mitotique, avant le 14^{e} jour du cycle menstruel, la muqueuse utérine telle qu'elle était avant les règles. Dans le testicule (T), les spermatogonies (cellules immatures) se multiplient par division mitotique pour donner naissance à de nouvelles cellules destinées à devenir, à travers un processus de maturation, les spermatozoïdes (cellules sexuelles mâles mûres). Les follicules lymphatiques (ou nodules lymphoïdes ou follicules clos) sont de petits nodules arrondis ayant jusqu'à 1 ou 2 mm de diamètre. Ces formations sont regroupées habituellement dans des organes spéciaux tels que les ganglions lymphatiques (G.L.), les amygdales, la rate (R). Au centre des follicules lymphatiques (centre germinatif), on rencontre des cellules en division mitotique. Les cellules néoformées donneront ensuite naissance à des cellules de défense de l'organisme. Dans la zone corticale du thymus (Th., partie périphérique de l'organe), on rencontre une activité mitotique des principales cellules qui la composent (thymocytes), surtout pendant la période d'activité de l'organe. A l'intérieur de certains os (os crâniens, côtes, vertèbres ou encore l'os iliaque), il existe une structure particulière qu'on appelle "moelle osseuse hématopoïétique" (M. Os. Hém.). C'est ici que chez l'individu adulte s'effectue la production continuelle des éléments figurés du sang (cellules sanguines: globules rouges – Hém., globules blancs – Pol. N., plaquettes – Plaq.) par division mitotique à partir des cellules souches (C.S.). Les H-blastes sont des cellules jeunes précurseurs des cellules du sang.

Avant d'aborder certains problèmes fondamentaux de la division cellulaire, nous citons ici trois méthodes parmi celles qui permettent d'obtenir des résultats concernant toute une population cellulaire à partir de l'étude individuelle des cellules: la microscopie en contraste de phase nous permet d'observer la même cellule vivante pendant de longues périodes (Fig. 2); l'histoautoradiographie consiste à marquer les cellules avec une substance radio-

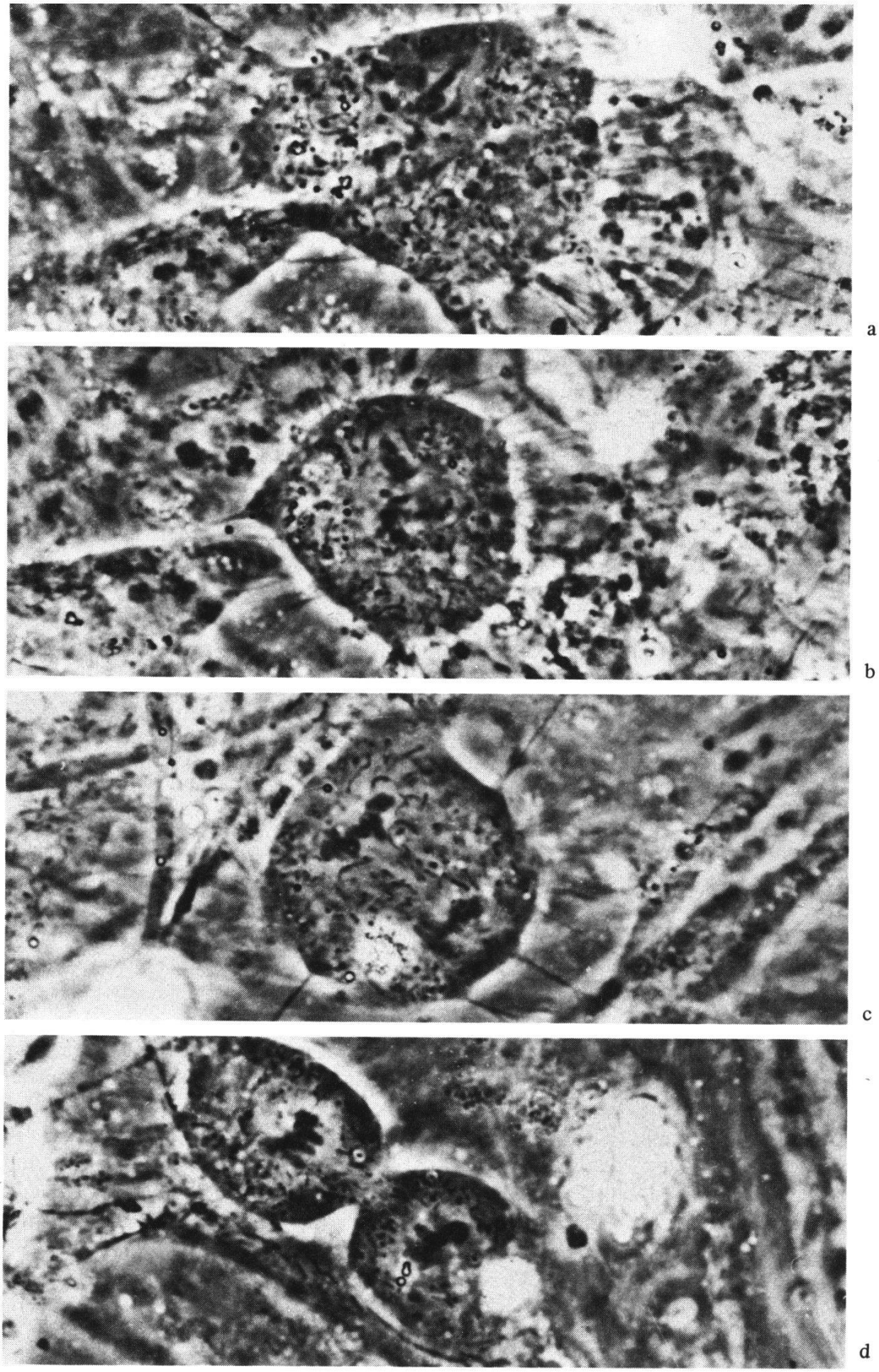

Fig. 2: La même cellule cultivée in vitro photographiée vivante en contraste de phase pendant sa division mitotique : a = prophase; b = métaphase; c = anaphase; d = télophase; agr. 2880 x.

active pour observer ainsi la cellule et ses descendants pendant plusieurs générations; citons enfin la cytophotométrie quantitative permettant d'effectuer des mesures quantitatives de certaines substances chimiques de la cellule (ADN, ARN, protéines, enzymes et autres).

En ce qui concerne la division cellulaire, il faut d'abord dire que les différents types cellulaires ne se multiplient pas tous spontanément in vitro. Le pouvoir mitogénique est lié à différents facteurs et surtout au degré de différenciation des cellules. Les cellules normales qui se multiplient spontanément in vitro sont indifférenciées ou présentent un certain degré de différenciation (blastes). Les cellules différenciées, telles que les neurones, ne se multiplient pas, tandis que d'autres peuvent le faire mais avec un index mitotique faible (voire très faible) comme par exemple les histiocytes ou les cellules mésothéliales. Il faut ajouter que la multiplication de ces derniers types cellulaires, signalée par plusieurs auteurs et par nous-mêmes, peut être liée à leur différenciation (histiocyte→macrophage; cellule mésothéliale→cellule de type histiocytaire). En effet aujourd'hui les rapports entre différenciation et multiplication cellulaire ne sont pas encore bien établis pour tous les types cellulaires: par exemple les hépatocytes, cellules du foie différenciées qui peuvent se multiplier in vivo dans certaines conditions pathologiques, le font moins ou pas du tout in vitro. Ce fait nous amène à parler d'autres facteurs qui ne sont pas nécessairement la différenciation cellulaire et qui certainement interviennent dans la division cellulaire. Ces facteurs sont démontrés surtout par les études sur la croissance des cellules in vitro. En effet si l'on effectue des cultures de cellules (fibroblastes: cellules qui se multiplient spontanément) avec un nombre de départ inférieur à 200 000 cellules par ml de milieu de culture, elles ne peuvent pas se multiplier et même vivent mal in vitro. Le problème s'est posé surtout aux chercheurs qui voulaient obtenir une culture à partir d'une seule cellule et il a été résolu le jour où ils ont compris que pour effectuer une telle culture il fallait employer un milieu *préconditionné,* à savoir un milieu qui avait contenu auparavant le même type de cellules. L'inverse se présente lorsqu'on cultive une suspension très riche en cellules normales sur une surface relativement petite. Dans ce cas les cellules attachées au verre et en contact entre elles ne se multiplient pas. D'ailleurs il est admis que les cellules normales en culture se multiplient jusqu'à la formation d'une couche monocellulaire (monolayer); à ce moment le cycle prolifératif est bloqué, pour les fibroblastes, en G_2. Il en résulte qu'au moment où les cellules normales ont formé une couche complète monostratifiée sur le verre, un *"mécanisme de mémoire"* se déclenche en elles ayant pour effet le blocage de la prolifération par division mitotique. Ce phénomène a été appelé *"inhibition par contact de la croissance"* et il n'existe pas dans les cellules dites transformées ou dans les cellules cancéreuses. En effet ces dernières poursuivent leur multiplication après la formation d'une couche monostratifiée complète. Le mécanisme de cette inhibition n'est pas encore bien élucidé. Diverses théories ont été proposées; les deux plus importantes sont à notre avis la libération de la part de la cellule de facteurs (chalones) qui empêcheraient la multiplication cellulaire et le contact physique entre les cellules qui déclencherait un mécanisme capable de bloquer leur multiplication. Cette dernière théorie nous amène à parler de la surface cellulaire et de son importance dans le déclenchement de la division mitotique. Il a été constaté qu'au niveau de la surface cellulaire il existe des différences d'ordre morphologique entre une cellule normale et une cellule cancéreuse (par ex. leucocytes normaux et leucocytes cancéreux: leucémie). On sait aussi que ces différences ne sont pas uniquement morphologiques, mais, comme c'est

habituellement le cas en biologie, elles consistent en des modifications chimiques de cette partie de la cellule. Ceci peut être démontré grâce à l'action de la Concanavaline A (Con A). Cette substance, appartenant au groupe des lectines (extrait de plantes: haricots, germes de blé), est capable d'agglutiner des cellules dans certaines conditions. En l'occurrence elle agglutine les cellules cancéreuses, tout en étant sans effet sur les cellules normales. Ces dernières ne sont agglutinées par la Con A qu'après action de la trypsine. Il a été démontré aussi qu'une brève action de la trypsine sur les cellules normales est capable de provoquer la multiplication cellulaire. Ces expériences classiques ont conduit à des analyses biochimiques et cytochimiques plus approfondies de la surface cellulaire. Ces analyses ont montré des différences quantitatives et qualitatives très importantes entre les différentes périodes du cycle prolifératif des cellules normales et entre ces dernières et des cellules transformées ou cancéreuses. Sur la surface des cellules transformées, on constate par exemple une diminution d'acide sialique et de galactosamine et une augmentation de glucosamine. La surface des cellules cancéreuses a montré une diminution importante des glycolipides et même dans certains cas l'absence totale de certains d'entre eux.

Si l'on est sûr aujourd'hui que des modifications de la surface cellulaire sont responsables du déclenchement de la division mitotique, on ne peut pas conclure qu'elles sont responsables de la croissance incontrôlée des cellules cancéreuses comme on l'a pensé pendant les années 60. Par exemple, l'agglutination par la Con A des cellules embryonnaires de poulet ou de mammifère augmente même si elles sont infectées par des virus non cancéreux (virus de la maladie de Newcastle). Les cellules transformées par des virus ne sont pas nécessairement cancéreuses. Il faut encore ajouter qu'une grande partie des modifications cellulaires considérées auparavant comme spécifiques des cellules cancéreuses sont aujourd'hui observées aussi à différents moments du cycle prolifératif des cellules normales. Toutefois il n'est pas possible de conclure que les modifications de la surface cellulaire soient l'unique raison du déclenchement ou de l'arrêt du cycle prolifératif de la multiplication normale. On sait en effet que différentes substances peuvent manifester leur action mitogénique à l'intérieur de la cellule (17β-oestradiol) sans que des modifications de la surface soient appréciables. A ce propos, il faut mentionner les expériences très intéressantes qui ont approfondi nos connaissances sur l'activation et l'inhibition de la partie du génome cellulaire contrôlant la réplication de l'ADN et la division mitotique qui la suit. On a démontré par exemple que le génome du prophage P2 peut rétablir dans l'*E.coli* la capacité de synthèse d'ADN; dans ce cas le génome du prophage doit se lier au génome de la bactérie dans une position bien précise, à savoir près du gène de la méthionine.

Le problème de la multiplication cellulaire est très vaste et il n'est pas question de le traiter ici dans toute son ampleur; nous pensons néanmoins avoir donné quelques notions fondamentales surtout sur les questions qui préoccupent actuellement de plus en plus les chercheurs. Le point obscur de la division cellulaire reste le mécanisme par lequel la cellule peut commencer ou arrêter une division mitotique et ceci constitue l'une des inconnues les plus importantes de la biologie de base et de la pathologie cellulaire.