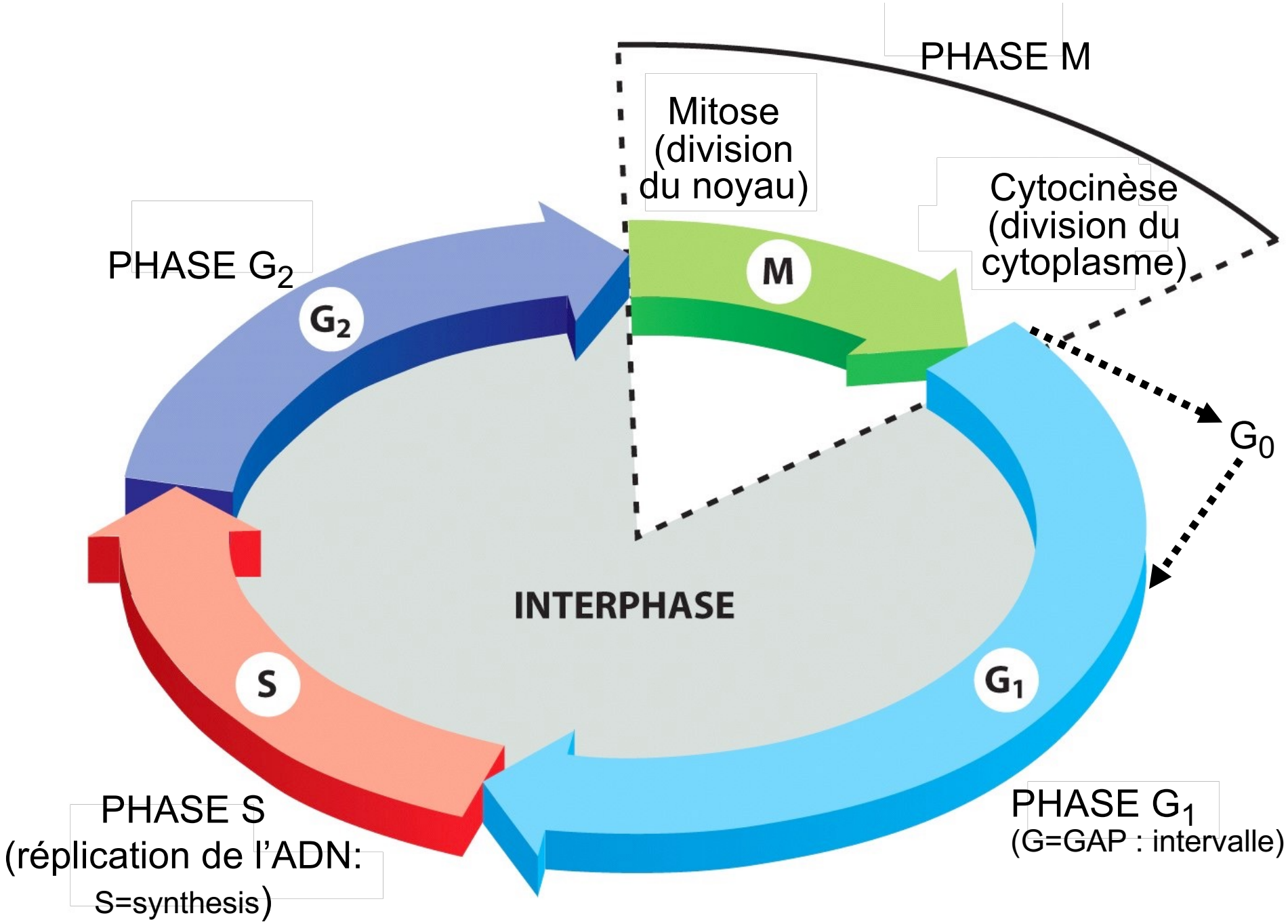
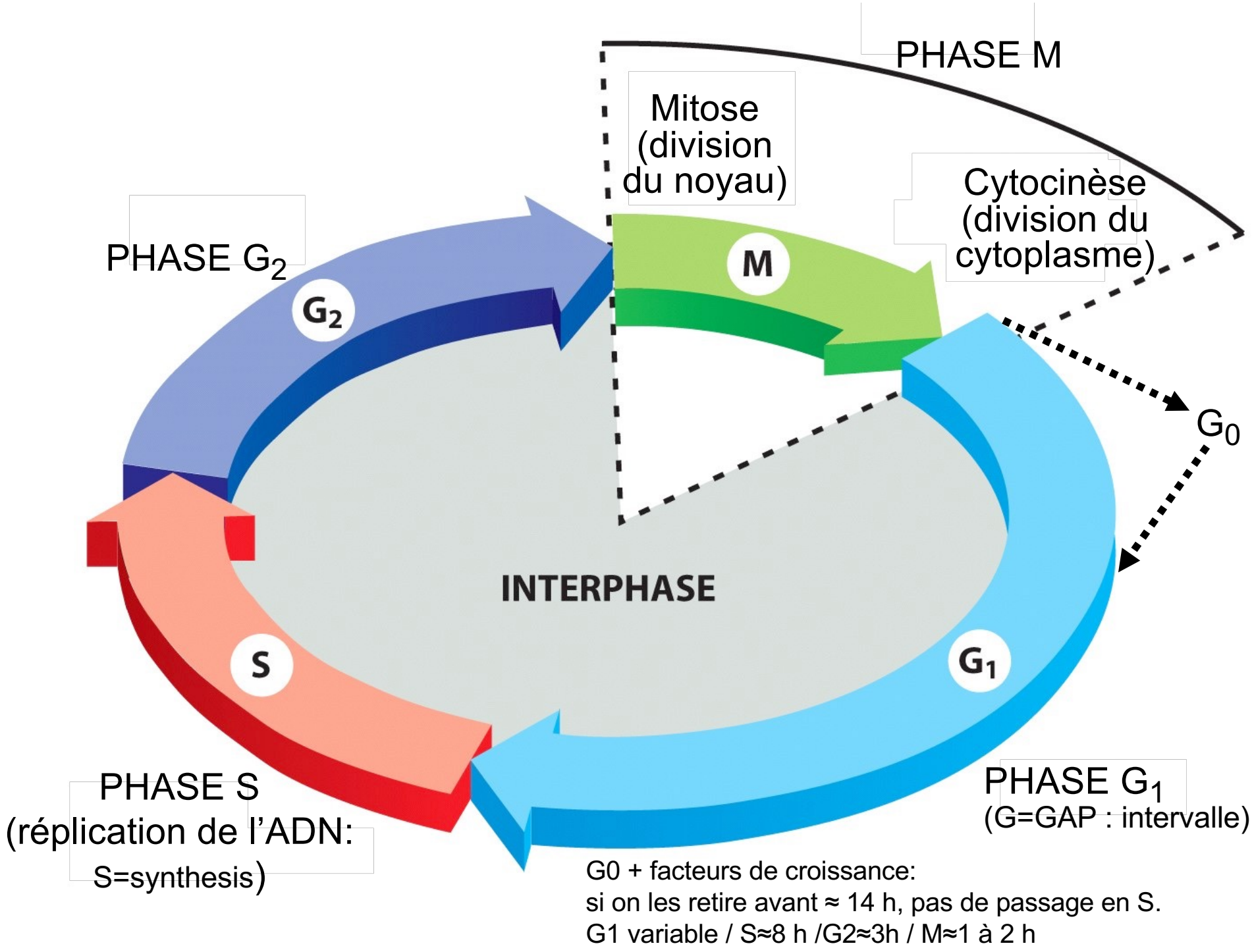
Chapitre 11 : CYCLE DE DIVISION DE LA CELLULE ET APOPTOSE

I-MÉCANISMES DE DIVISION DE LA CELLULE

II-CYCLE DE DIVISION DE LA CELLULE (CYCLE CELLULAIRE)



Les phases du cycle de division de la cellule

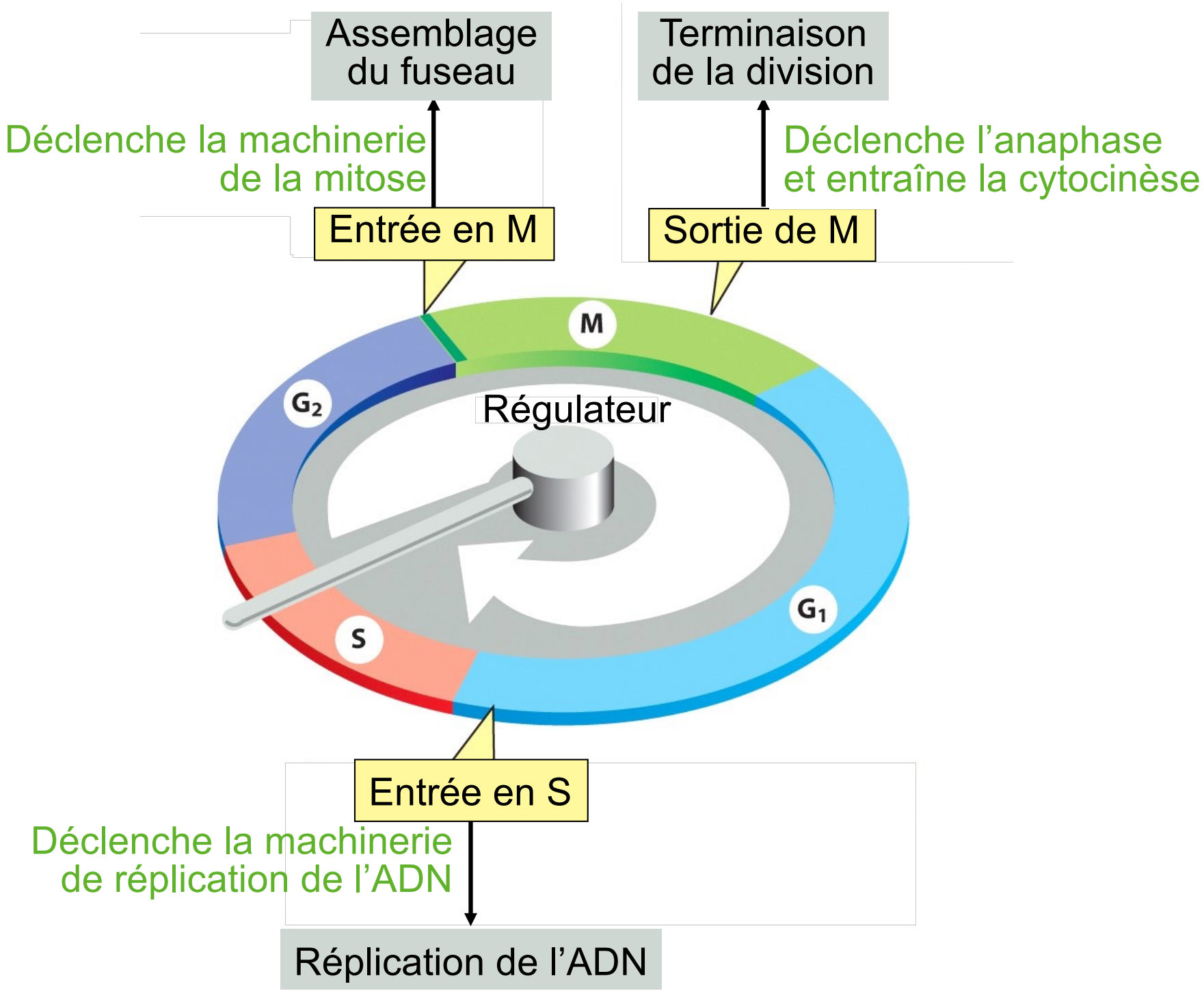


Les phases du cycle de division de la cellule

II-CYCLE DE DIVISION DE LA CELLULE (CYCLE CELLULAIRE)

A-Constituants du système de régulation du cycle de division de la cellule

1-Étapes majeures déclenchées par le système de régulation du cycle



Régulation du cycle de division de la cellule

II-CYCLE DE DIVISION DE LA CELLULE (CYCLE CELLULAIRE)

A-Constituants du système de régulation du cycle de division de la cellule

1-Étapes majeures déclenchées par le système de régulation du cycle

2-Points de contrôle spécifiques susceptibles de bloquer le cycle de division

L'ADN est-il complètement répliqué ?
L'ADN est-il endommagé ?
L'environnement est-il favorable ?

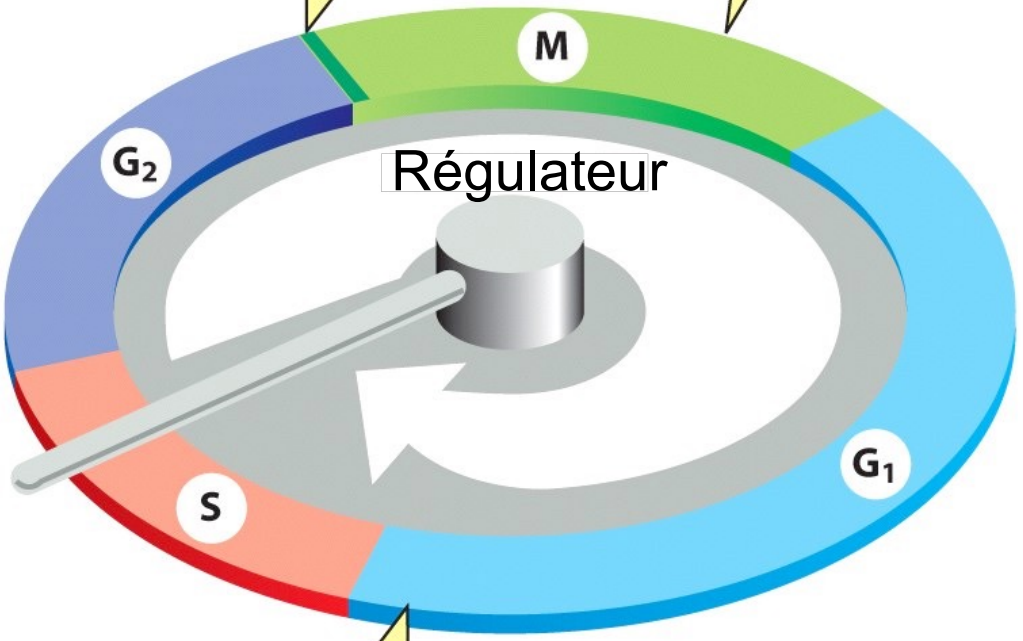
Point de contrôle G2/M

Entrée en M

Tous les chromosomes sont-ils attachés au fuseau ?

Transition métaphase/anaphase

Déclenche l'anaphase et l'avancée vers la cytocinèse



Entrée en S

Point de contrôle du départ

L'environnement est-il favorable ?

Points de contrôle dans le système de régulation du cycle de division de la cellule

II-CYCLE DE DIVISION DE LA CELLULE (CYCLE CELLULAIRE)

A-Constituants du système de régulation du cycle de division de la cellule

1-Étapes majeures déclenchées par le système de régulation du cycle

2-Points de contrôle spécifiques susceptibles de bloquer le cycle de division

3-Système de régulation fondé sur l'activation cyclique de protéine-kinases

Leland H. Hartwell
1939-

R. Thimoty (Tim) Hunt
1943-

Sir Paul M. Nurse
1949-

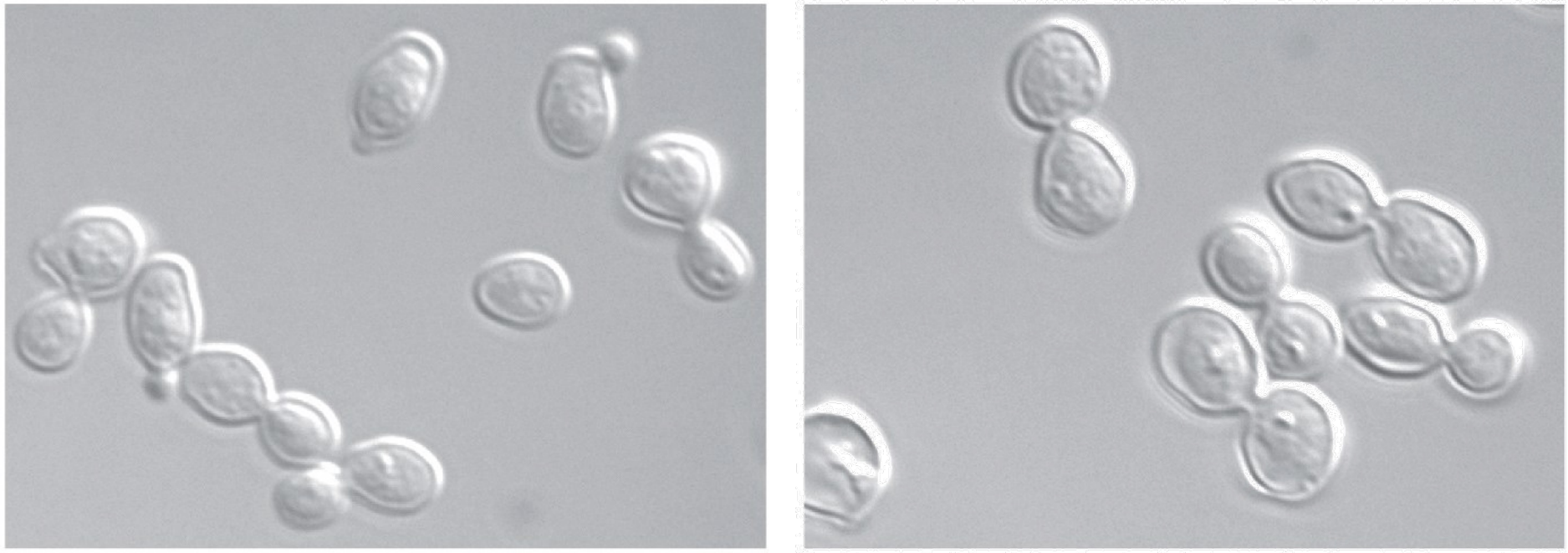
Prix Nobel de Médecine ou de Physiologie en 2001

pour

« leurs découvertes des régulateurs clés du cycle de division de la cellule »

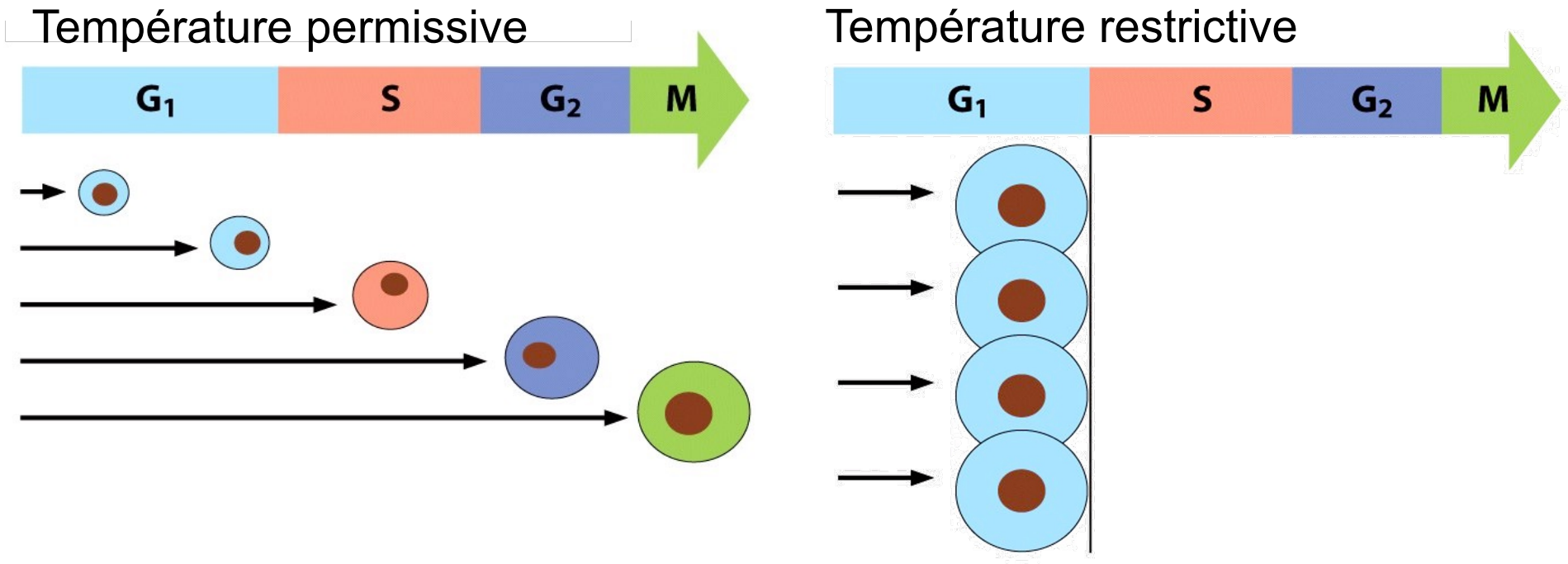
Levure sauvage à tous les stades du cycle de division

Levure *cdc15* bloquée en fin d'anaphase

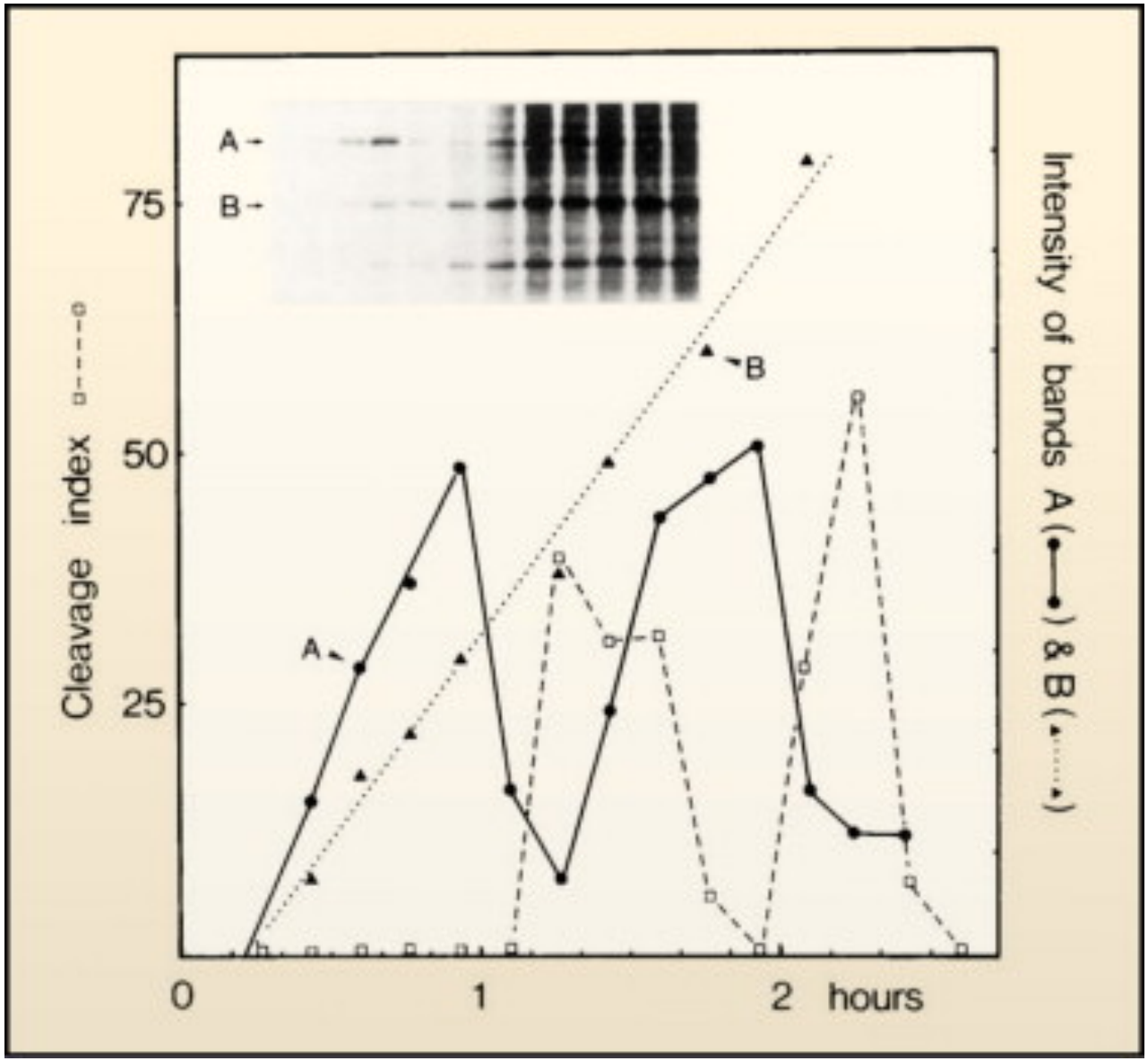


Morphologie de la levure qui contient une mutation dans un des gènes *cdc*

cdc genes = « **c**ell **d**ivision **c**ycle genes »
gènes *cdc* = gènes du cycle de division de la cellule



Devenir d'un mutant de levure *cdc* de l'initiation de la phase S sensible à la température (mutant conditionnel)



Tim Hunt et collègues, 1983

Marquage à la méthionine ^{35}S des protéines d'un oeuf d'oursin fécondé : mise en évidence des cyclines

Cdk = « **C**ycline-**d**ependent **k**inase »
kinase dépendante de la cycline

Cycline (synthétisée et dégradée de façon cyclique)

Kinase dépendante de la cycline (Cdk) (toujours présente)

Sans cycline, la kinase est inactive

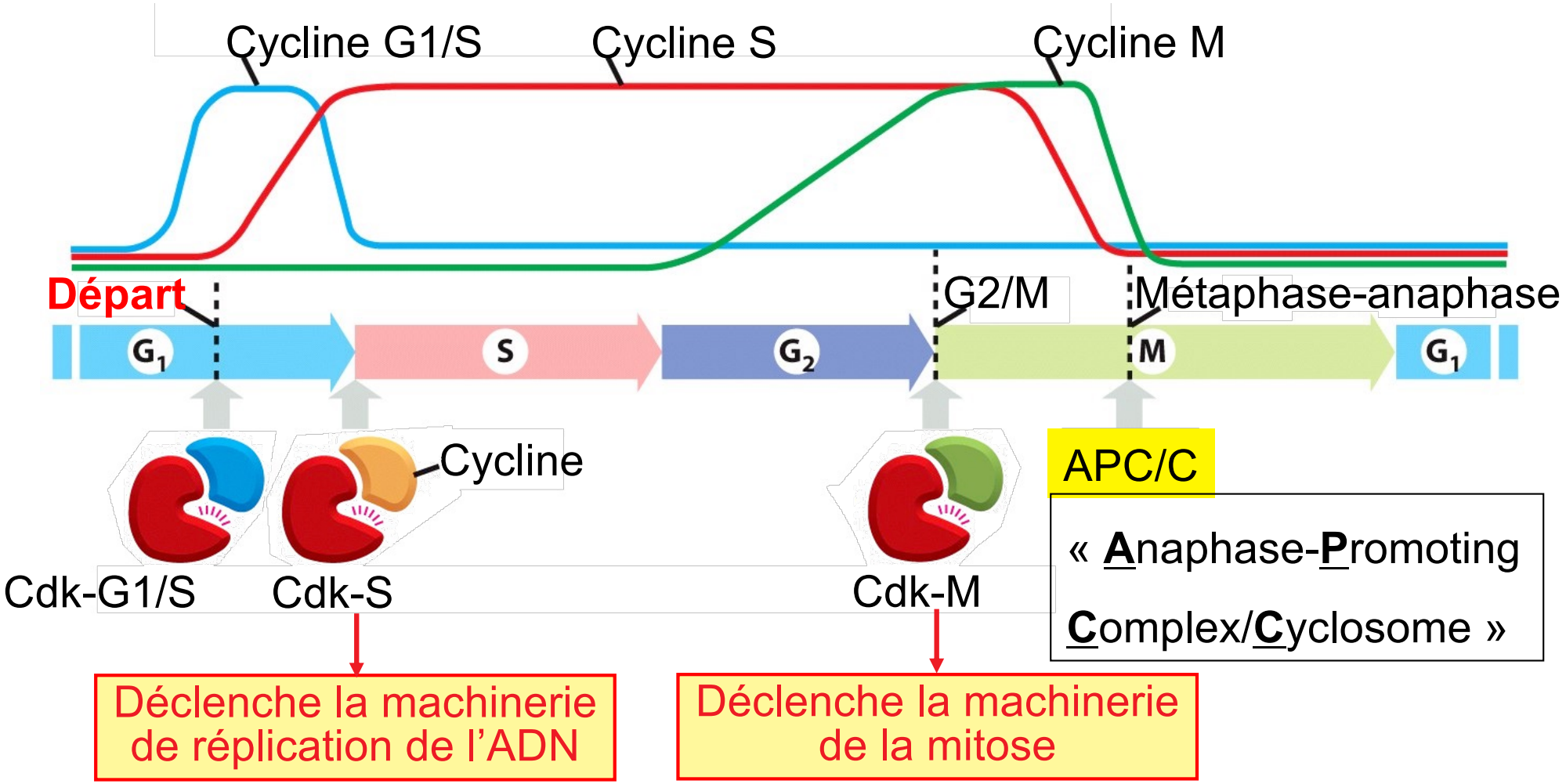
Les deux constituants clés du système de régulation du cycle de division de la cellule

Complexe Cdk-cycline	Vertébrés		Levure	
	Cdk	Cycline	Cdk	Cycline
Cdk-G1	Cdk4, Cdk6	Cycline D*	Cdk1**	Cln3
Cdk-G1/S	Cdk2	Cycline E	Cdk1	Cln1, 2
Cdk-S	Cdk2, Cdk1**	Cycline A	Cdk1	Clb5, 6
Cdk-M	Cdk1**	Cycline B	Cdk1	Clb1, 2, 3, 4

*Trois cyclines D chez les mammifères (cyclines D1, D2, D3)

**Le nom d'origine de Cdk1 était Cdc2 pour les vertébrés et la levure *S. pombe* et Cdc28 pour la levure *S. cerevisiæ*.

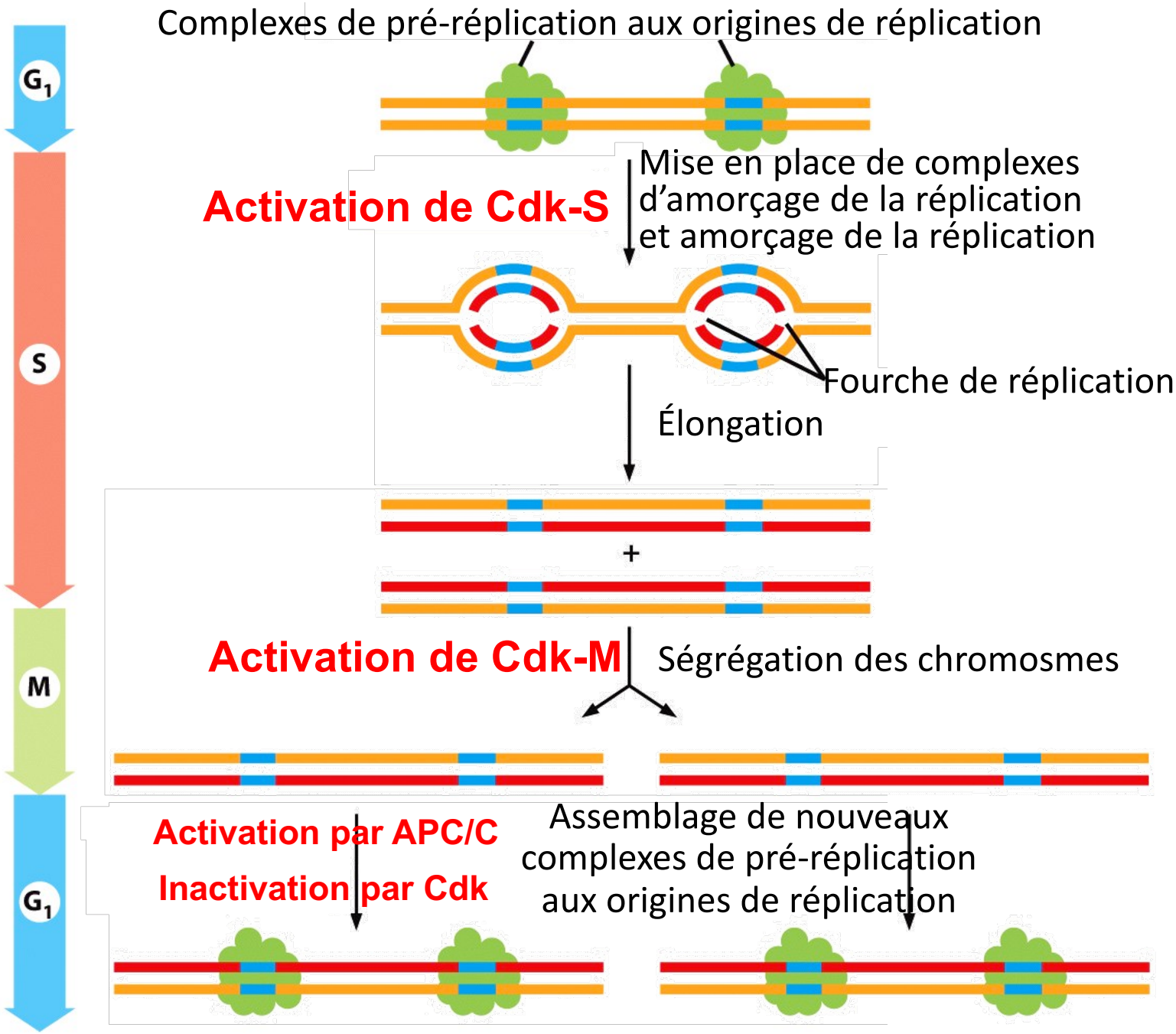
Les Cdk et cyclines majeures des vertébrés et de la levure
Quatre classes de cyclines



Complexes Cdk-cycline du système de contrôle du cycle de division de la cellule

C-Régulation intra-cellulaire des événements du cycle de division de la cellule

1-Amorçage de la réplication une seule fois par cycle contrôlé par Cdk-S



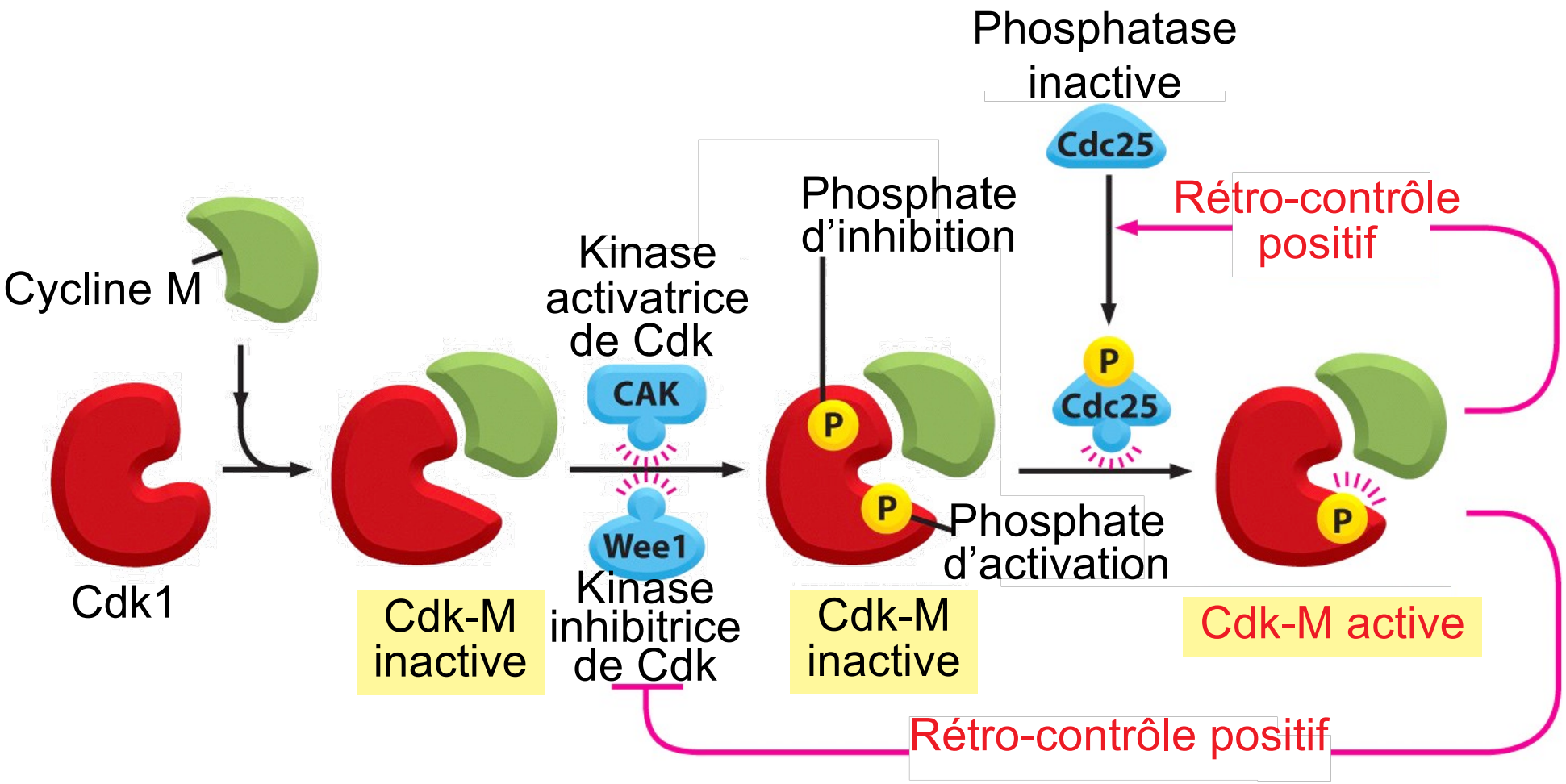
Contrôle de la duplication des chromosomes

C-Régulation intra-cellulaire des événements du cycle de division de la cellule

1-Amorçage de la réplication une seule fois par cycle contrôlé par Cdk-S

2-Activation des complexes Cdk-M pour l'entrée en mitose

Cdk1 + Cycline B = **MPF** (« **M**aturation **P**romoting **F**actor »)
MPF (« **M** phase **P**romoting **F**actor »)



Régulation de l'activation de Cdk-M pour l'entrée en mitose en fin de G2

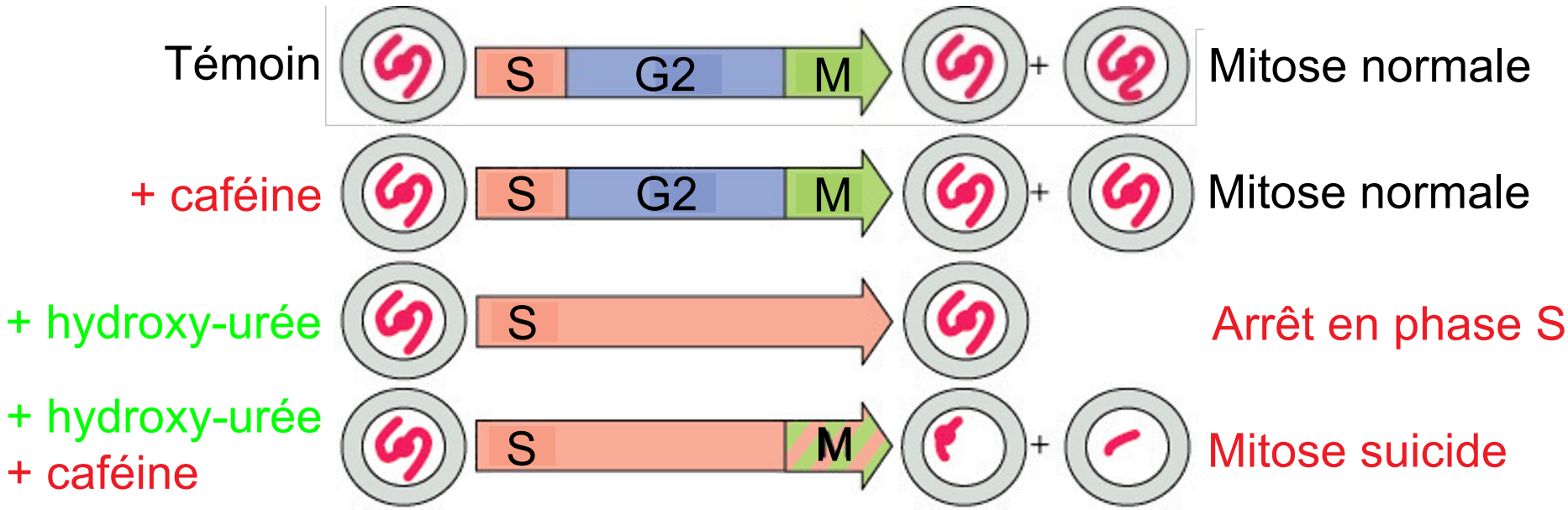
C-Régulation intra-cellulaire des événements du cycle de division de la cellule

1-Amorçage de la réplication une seule fois par cycle contrôlé par Cdk-S

2-Activation des complexes Cdk-M pour l'entrée en mitose

3-Réplication complète de l'ADN nécessaire à l'entrée en mitose

L'hydroxy-urée bloque la synthèse de l'ADN
La caféine à forte dose force le passage du point de restriction



Cellules de mammifère en culture

Le point de contrôle de la réplication de l'ADN
ou point de restriction de fin de phase S

C-Régulation intra-cellulaire des événements du cycle de division de la cellule

1-Amorçage de la réplication une seule fois par cycle contrôlé par Cdk-S

2-Activation des complexes Cdk-M pour l'entrée en mitose

3-Réplication complète de l'ADN nécessaire à l'entrée en mitose

4-Préparation à la séparation des chromosomes répliqués par Cdk-M

C-Régulation intra-cellulaire des événements du cycle de division de la cellule

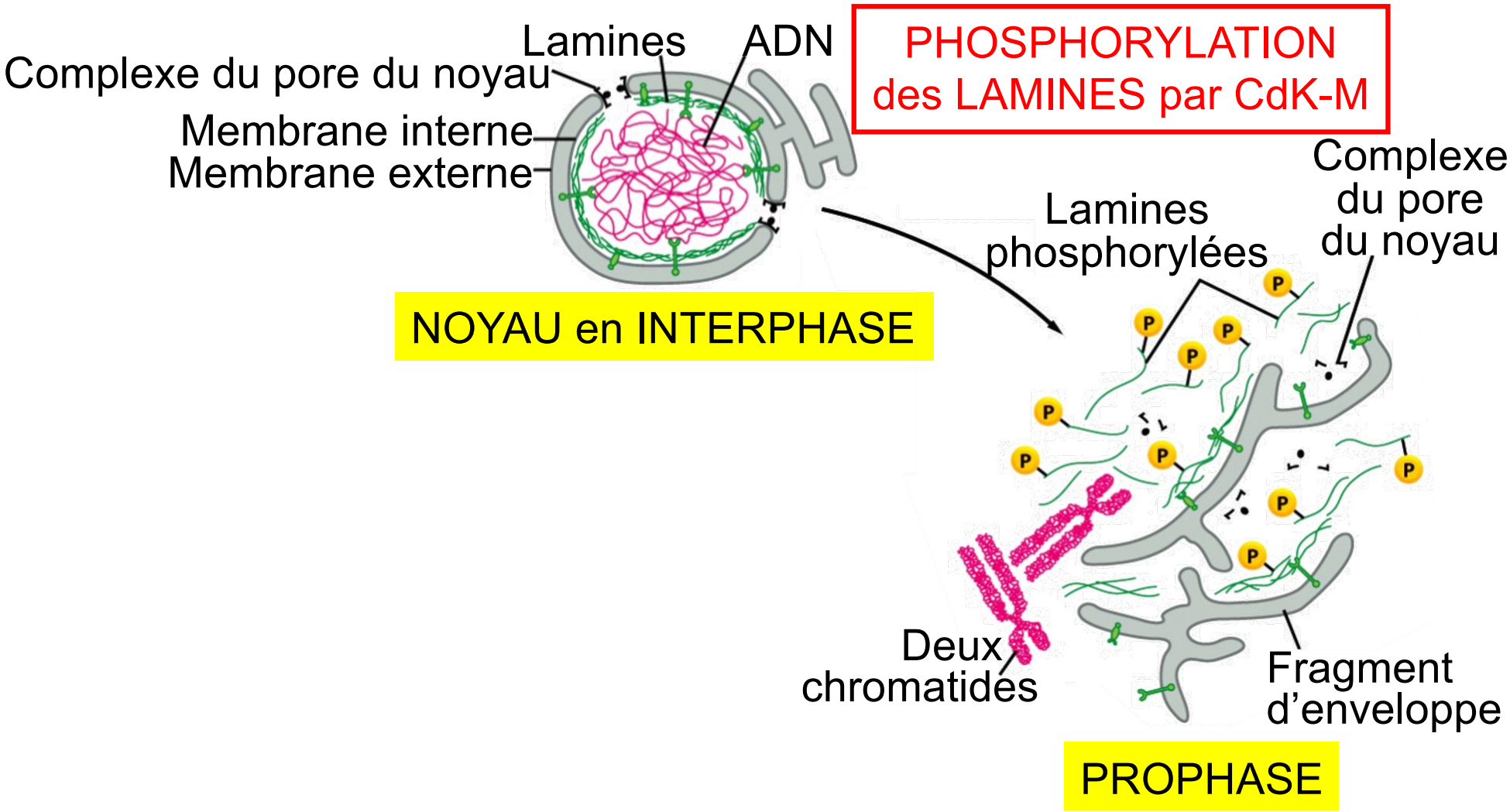
1-Amorçage de la réplication une seule fois par cycle contrôlé par Cdk-S

2-Activation des complexes Cdk-M pour l'entrée en mitose

3-Réplication complète de l'ADN nécessaire à l'entrée en mitose

4-Préparation à la séparation des chromosomes répliqués par Cdk-M

-Phosphorylation directe des lamines par Cdk-M et rupture de l'enveloppe



Rupture de l'enveloppe du noyau au cours de la mitose

C-Régulation intra-cellulaire des événements du cycle de division de la cellule

1-Amorçage de la réplication une seule fois par cycle contrôlé par Cdk-S

2-Activation des complexes Cdk-M pour l'entrée en mitose

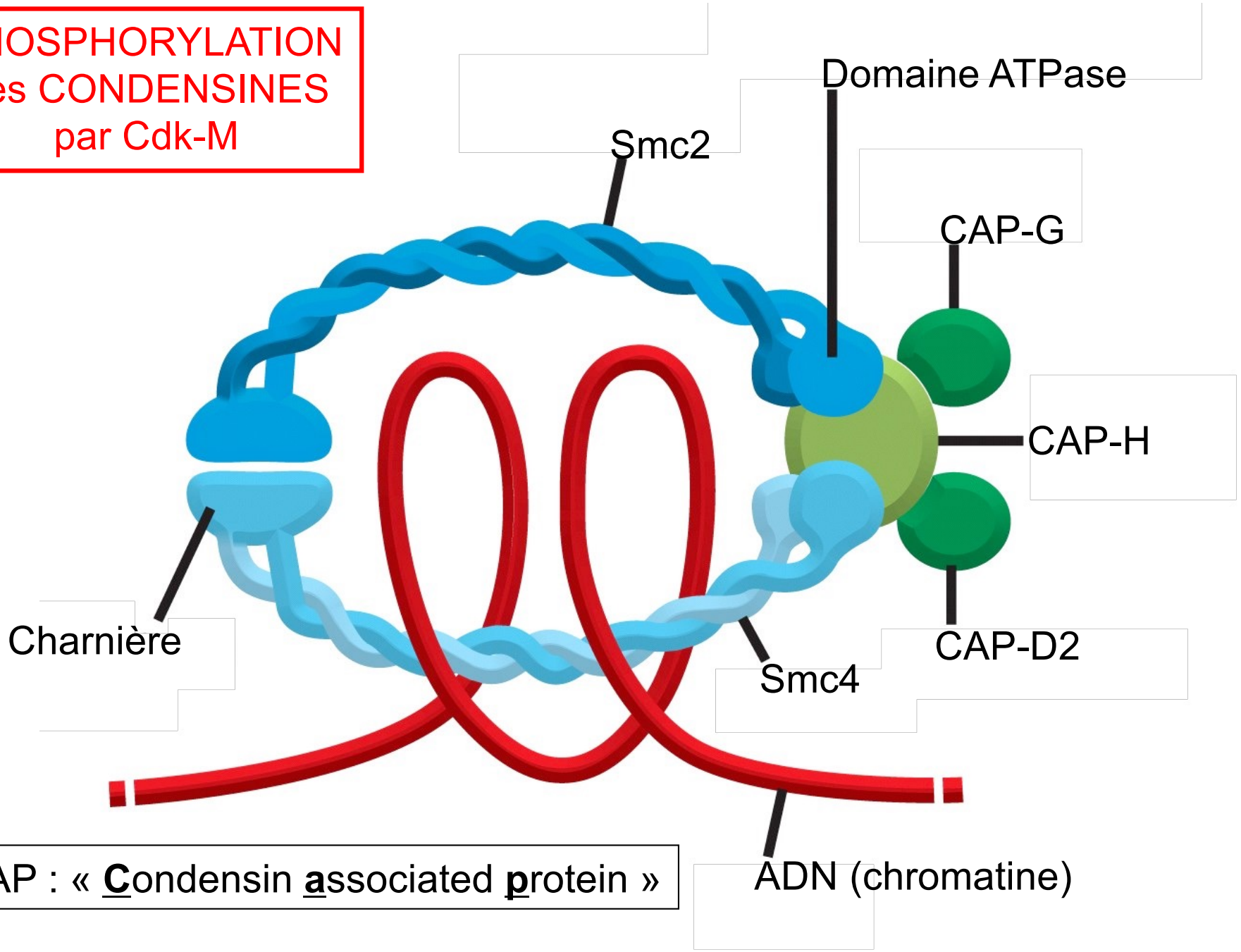
3-Réplication complète de l'ADN nécessaire à l'entrée en mitose

4-Préparation à la séparation des chromosomes répliqués par Cdk-M

-Rupture de l'enveloppe par phosphorylation directe des lamines

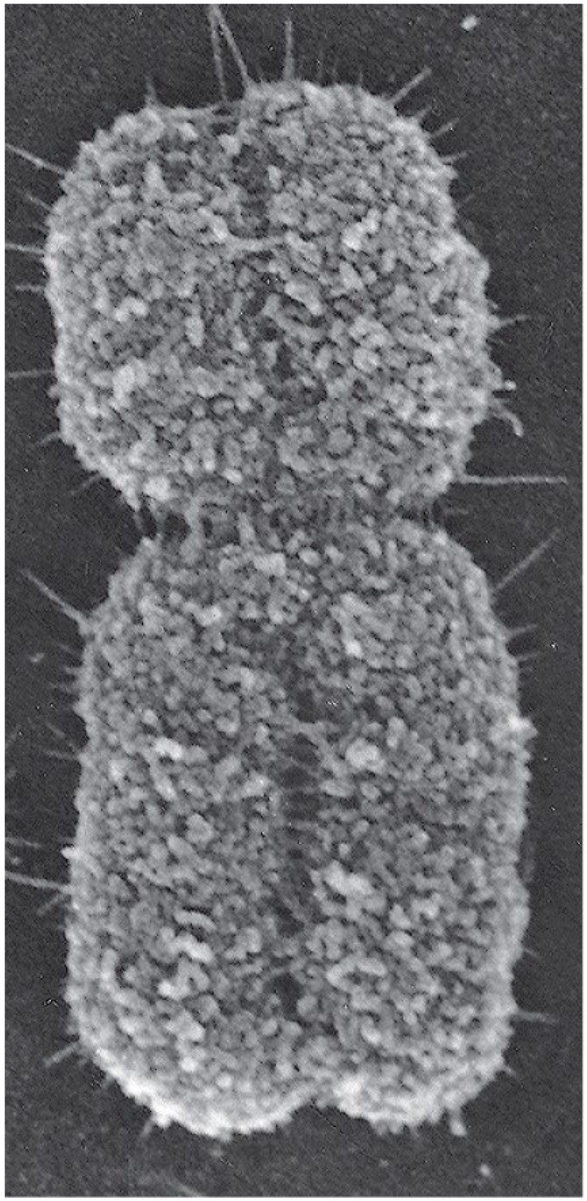
-Condensation des chromosomes par les cohésines et les condensines

PHOSPHORYLATION
des CONDENSINES
par Cdk-M



CAP : « **C**ondensin **a**ssociated **p**rotein »

Structure des condensines constituées de cinq sous-unités et leur rôle dans la compaction de l'ADN et des chromosomes



Condensation maximum des chromosomes au cours de la mitose

C-Régulation intra-cellulaire des événements du cycle de division de la cellule

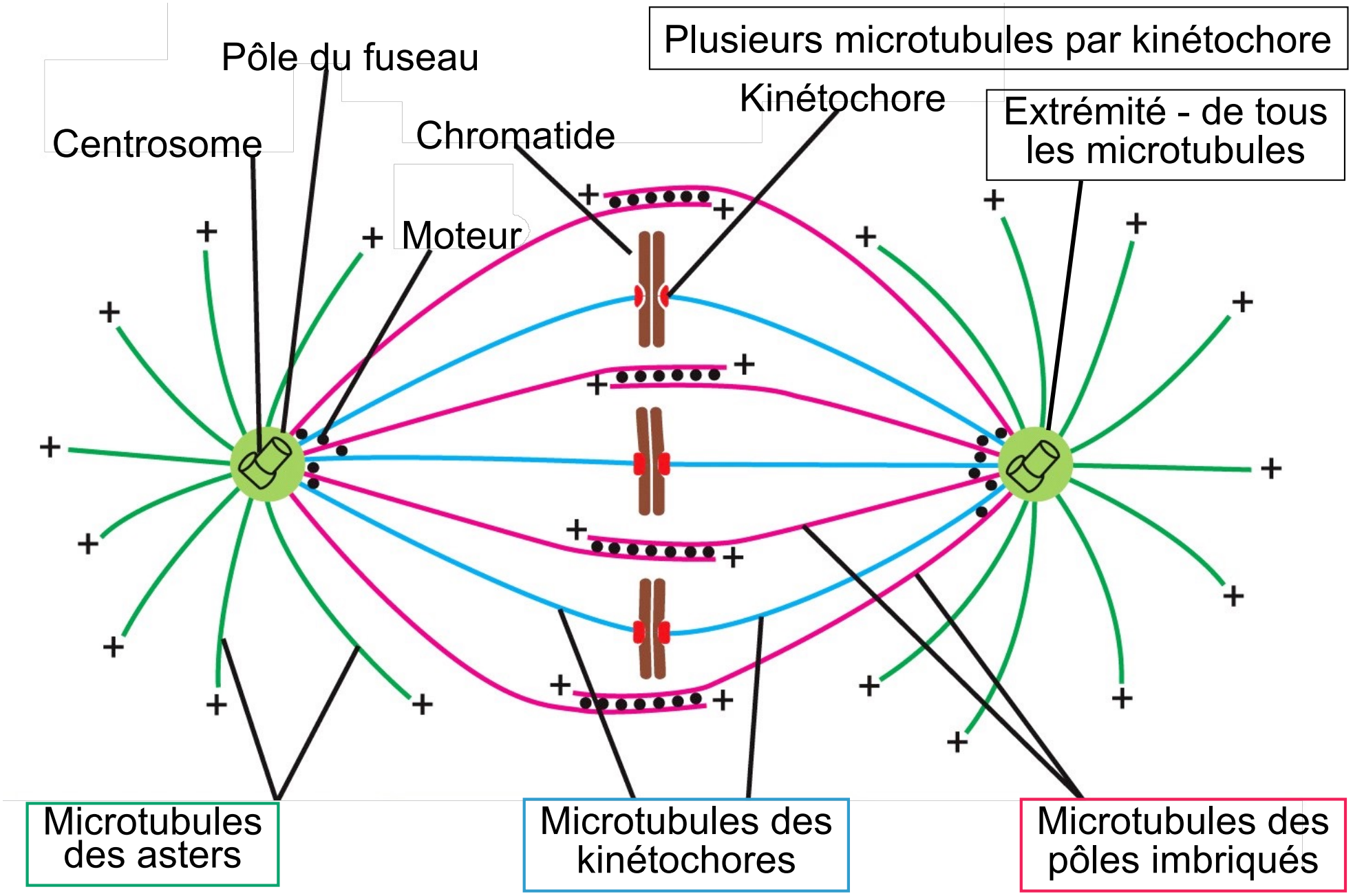
1-Amorçage de la réplication une seule fois par cycle contrôlé par Cdk-S

2-Activation des complexes Cdk-M pour l'entrée en mitose

3-Réplication complète de l'ADN nécessaire à l'entrée en mitose

4-Préparation à la séparation des chromosomes répliqués par Cdk-M

-Rupture de l'enveloppe par phosphorylation directe des lamines
-Condensation des chromosomes par les cohésines et les condensines
-Mise en place du réarrangement du complexe des microtubules



PHOSPHORYLATION par Cdk-M
de PROTÉINES qui régulent le devenir des microtubules

C-Régulation intra-cellulaire des événements du cycle de division de la cellule

1-Amorçage de la réplication une seule fois par cycle contrôlé par Cdk-S

2-Activation des complexes Cdk-M pour l'entrée en mitose

3-Réplication complète de l'ADN nécessaire à l'entrée en mitose

4-Préparation à la séparation des chromosomes répliqués par Cdk-M

-Rupture de l'enveloppe par phosphorylation directe des lamines
-Condensation des chromosomes par les cohésines et les condensines
-Mise en place du réarrangement du complexe des microtubules

5-Séparation des chromatides sœurs déclenchée par protéolyse

C-Régulation intra-cellulaire des événements du cycle de division de la cellule

1-Amorçage de la réplication une seule fois par cycle contrôlé par Cdk-S

2-Activation des complexes Cdk-M pour l'entrée en mitose

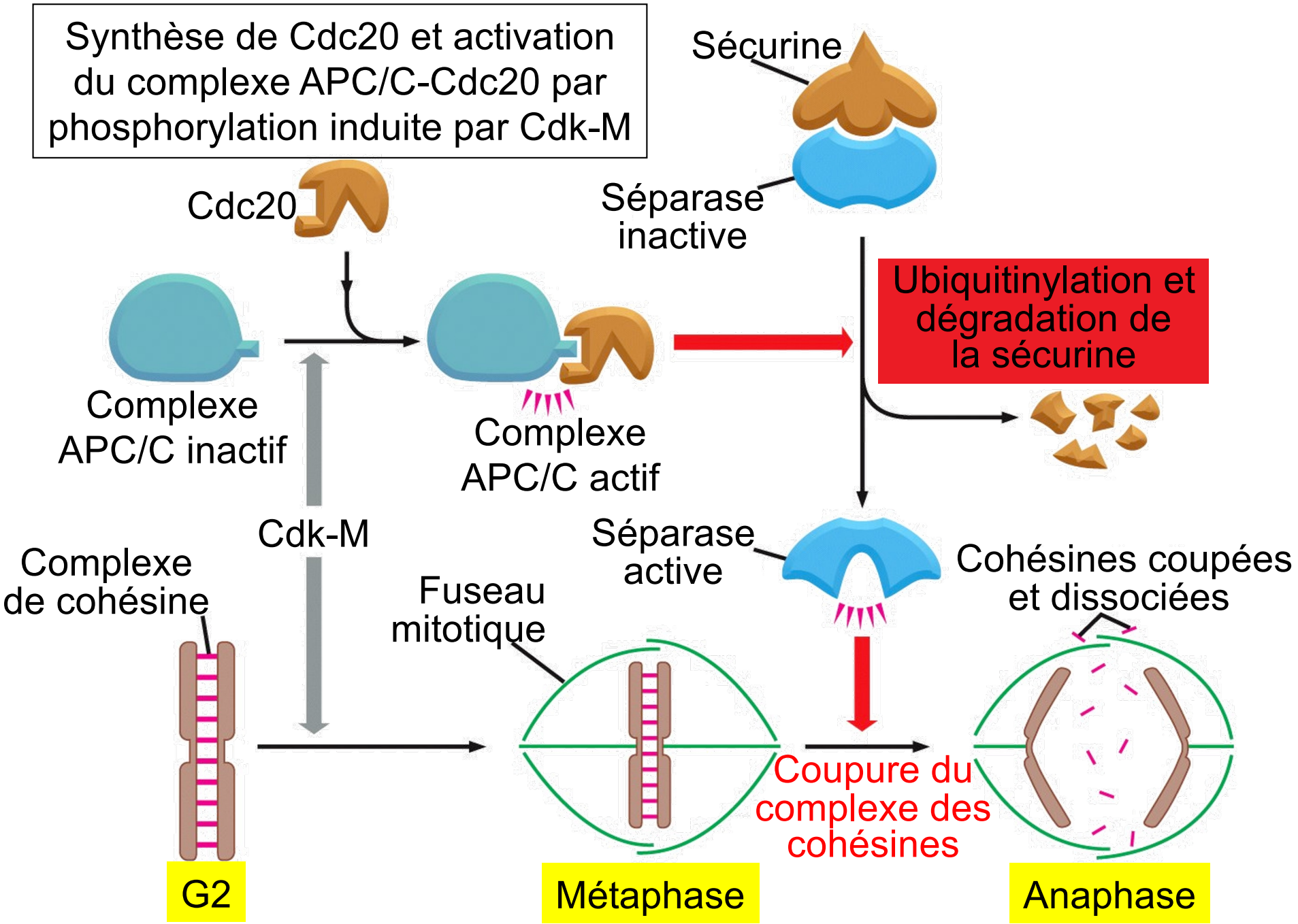
3-Réplication complète de l'ADN nécessaire à l'entrée en mitose

4-Préparation à la séparation des chromosomes répliqués par Cdk-M

-Rupture de l'enveloppe par phosphorylation directe des lamines
-Condensation des chromosomes par les cohésines et les condensines
-Mise en place du réarrangement du complexe des microtubules

5-Séparation des chromatides sœurs déclenchée par protéolyse

-Protéolyse de la sécurine pour activer la séparase qui coupe les cohésines



Déclenchement de la séparation des chromatides sœurs par APC/C

APC/C = « **A**naphase **P**romoting **C**omplex/**C**yclosome » (ligase de l'ubiquitine)

C-Régulation intra-cellulaire des événements du cycle de division de la cellule

1-Amorçage de la réplication une seule fois par cycle contrôlé par Cdk-S

2-Activation des complexes Cdk-M pour l'entrée en mitose

3-Réplication complète de l'ADN nécessaire à l'entrée en mitose

4-Préparation à la séparation des chromosomes répliqués par Cdk-M

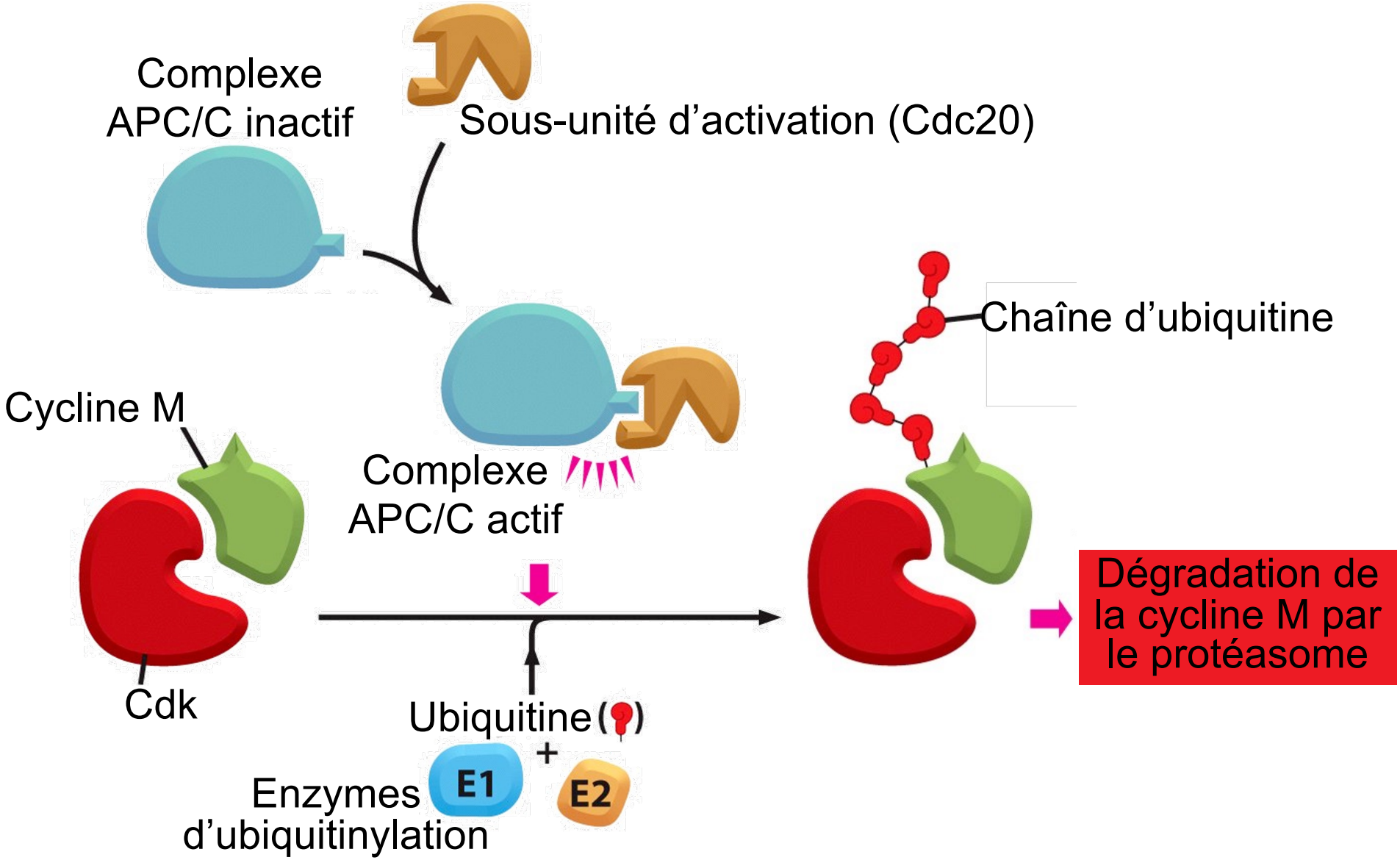
-Rupture de l'enveloppe par phosphorylation directe des lamines
-Condensation des chromosomes par les cohésines et les condensines
-Mise en place du réarrangement du complexe des microtubules

5-Séparation des chromatides sœurs déclenchée par protéolyse

-Protéolyse de la sécurine pour activer la séparase qui coupe les cohésines

6-Protéolyse de la cycline M induite par APC/C en fin de mitose

APC/C = « **A**naphase-**P**romoting **C**omplex/**C**yclosome »
complexe de promotion de l'anaphase (ligase de l'ubiquitine)



Régulation de la protéolyse de la cycline M par APC/C en fin de mitose

C-Régulation intra-cellulaire des événements du cycle de division de la cellule

1-Amorçage de la réplication une seule fois par cycle contrôlé par Cdk-S

2-Activation des complexes Cdk-M pour l'entrée en mitose

3-Réplication complète de l'ADN nécessaire à l'entrée en mitose

4-Préparation à la séparation des chromosomes répliqués par Cdk-M

-Rupture de l'enveloppe par phosphorylation directe des lamines
-Condensation des chromosomes par les cohésines et les condensines
-Mise en place du réarrangement du complexe des microtubules

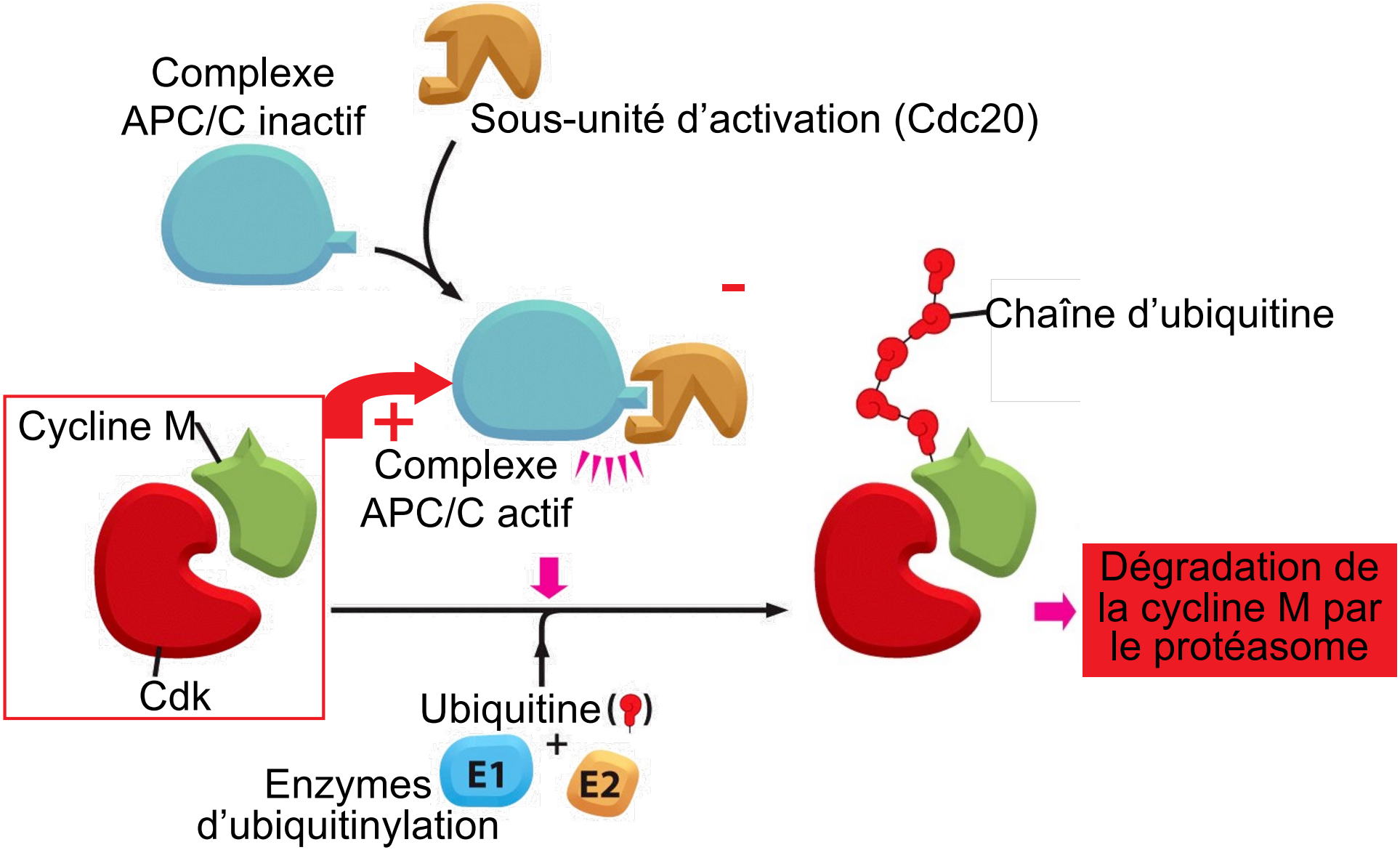
5-Séparation des chromatides sœurs déclenchée par protéolyse

-Protéolyse de la sécurine pour activer la séparase qui coupe les cohésines

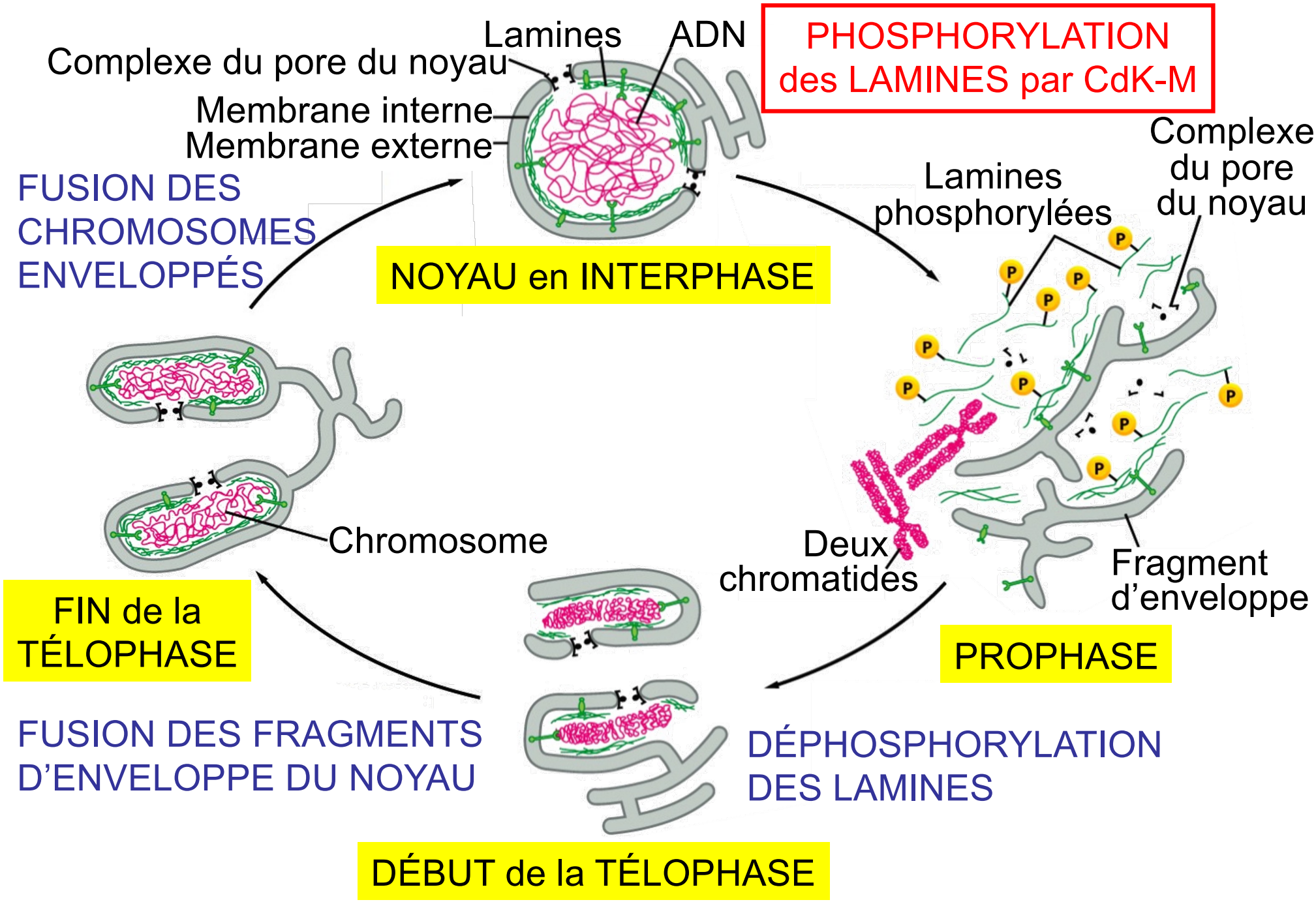
6-Protéolyse de la cycline M induite par APC/C en fin de mitose

7-Cdk inactif de façon stable en phase G1

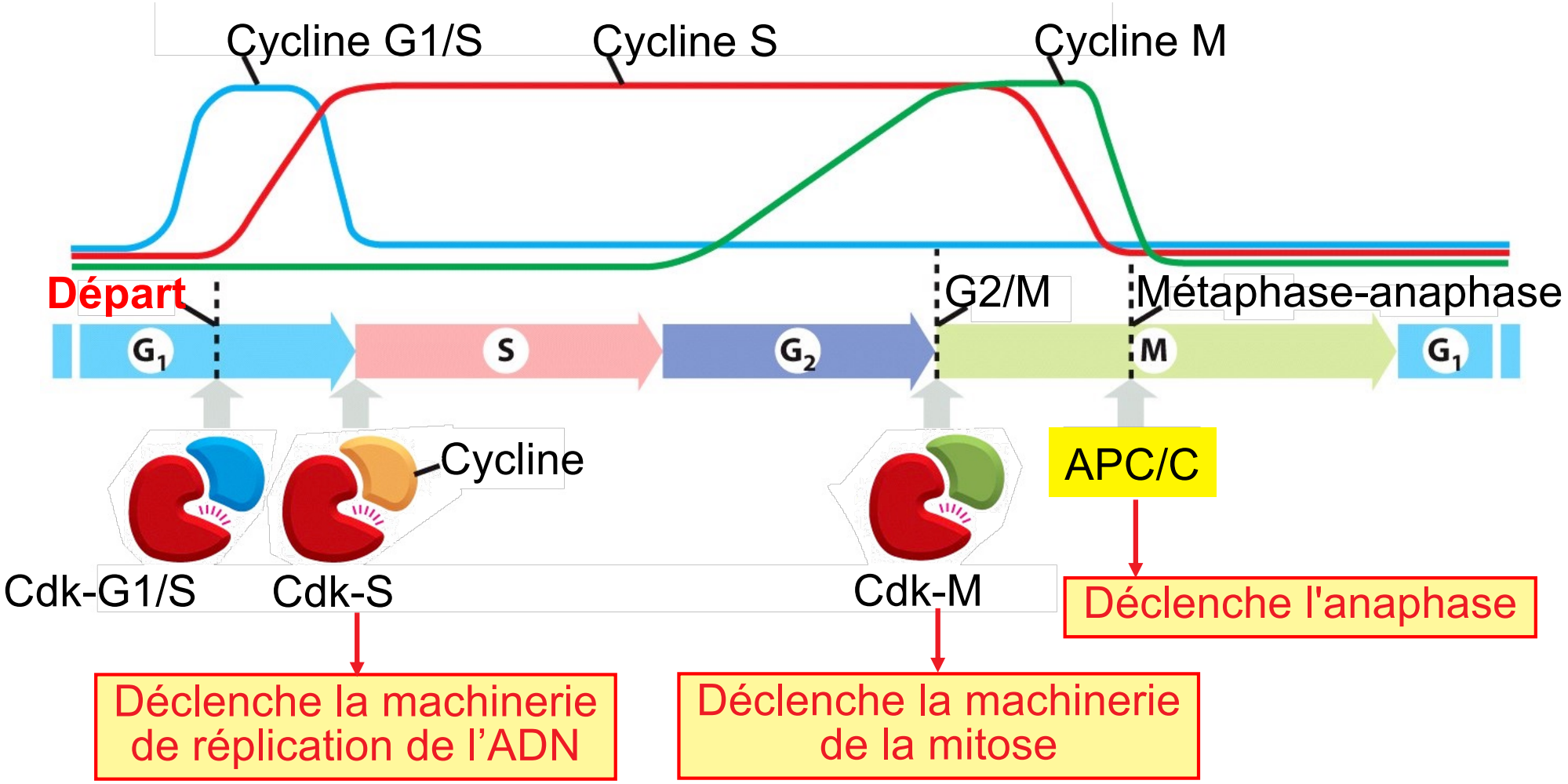
APC/C = « **A**naphase-**P**romoting **C**omplex/**C**yclosome »
complexe de promotion de l'anaphase (ligase de l'ubiquitine)



Protéolyse de la cycline M par APC/C en fin de mitose
Cdk inactif de façon stable en phase G1

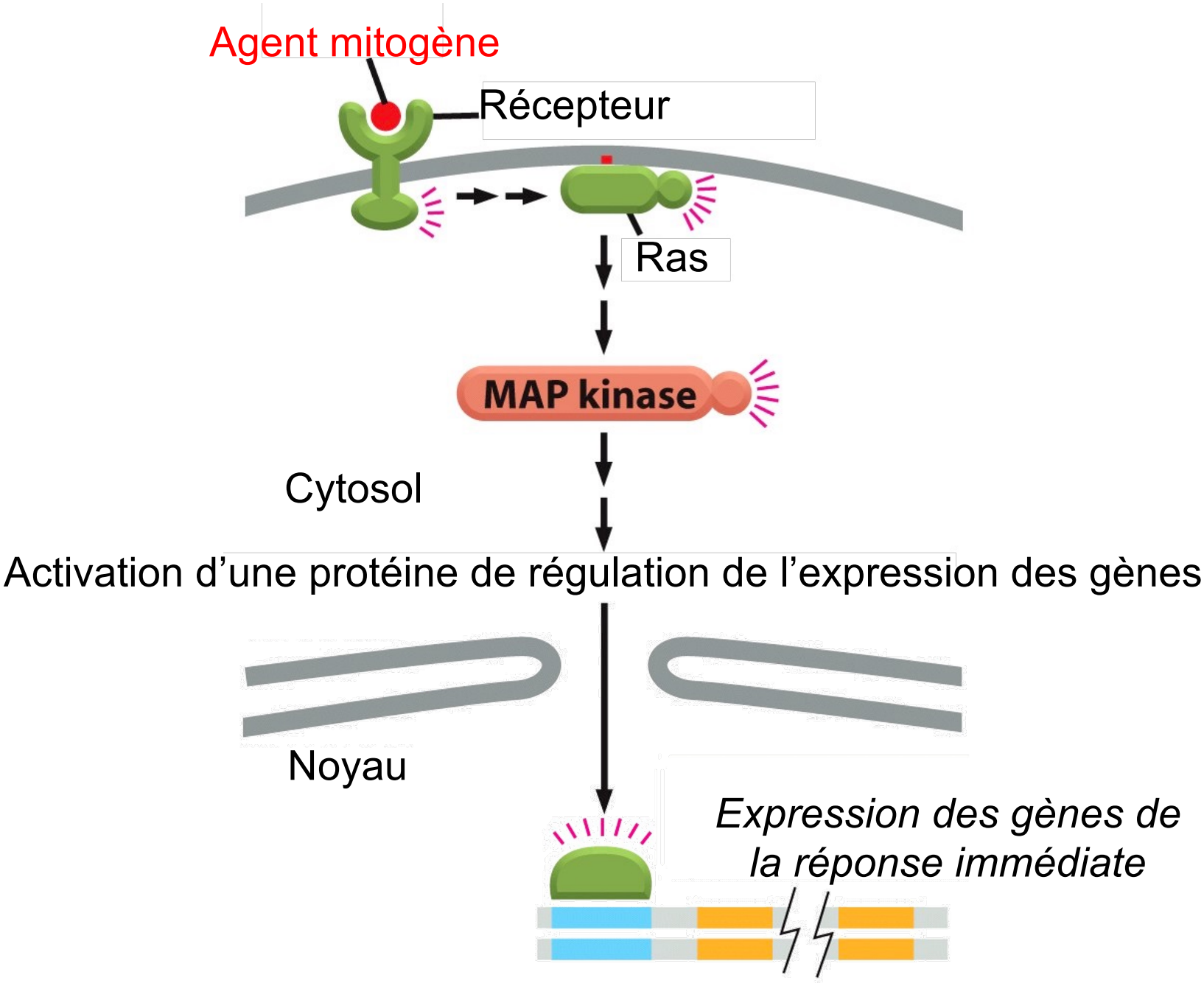


Rupture et reconstitution de l'enveloppe du noyau au cours de la mitose

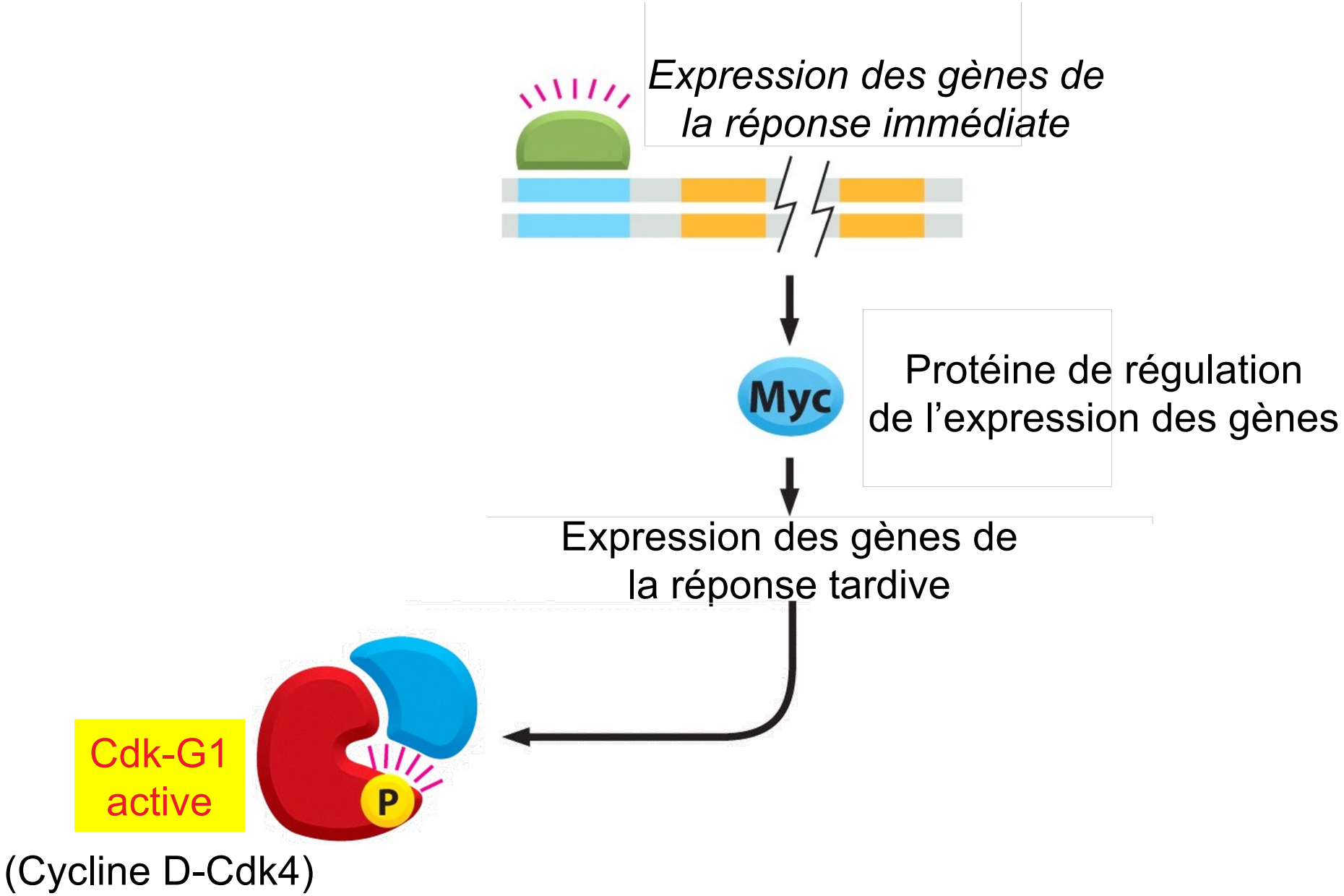


Complexes Cdk-cycline du système de contrôle du cycle de division de la cellule

9-Frein exercé sur la transcription par la protéine Rb dans les cellules en G1



Mécanismes qui contrôlent l'entrée de la cellule dans le cycle de division et l'amorçage de la phase S dans les cellules animales



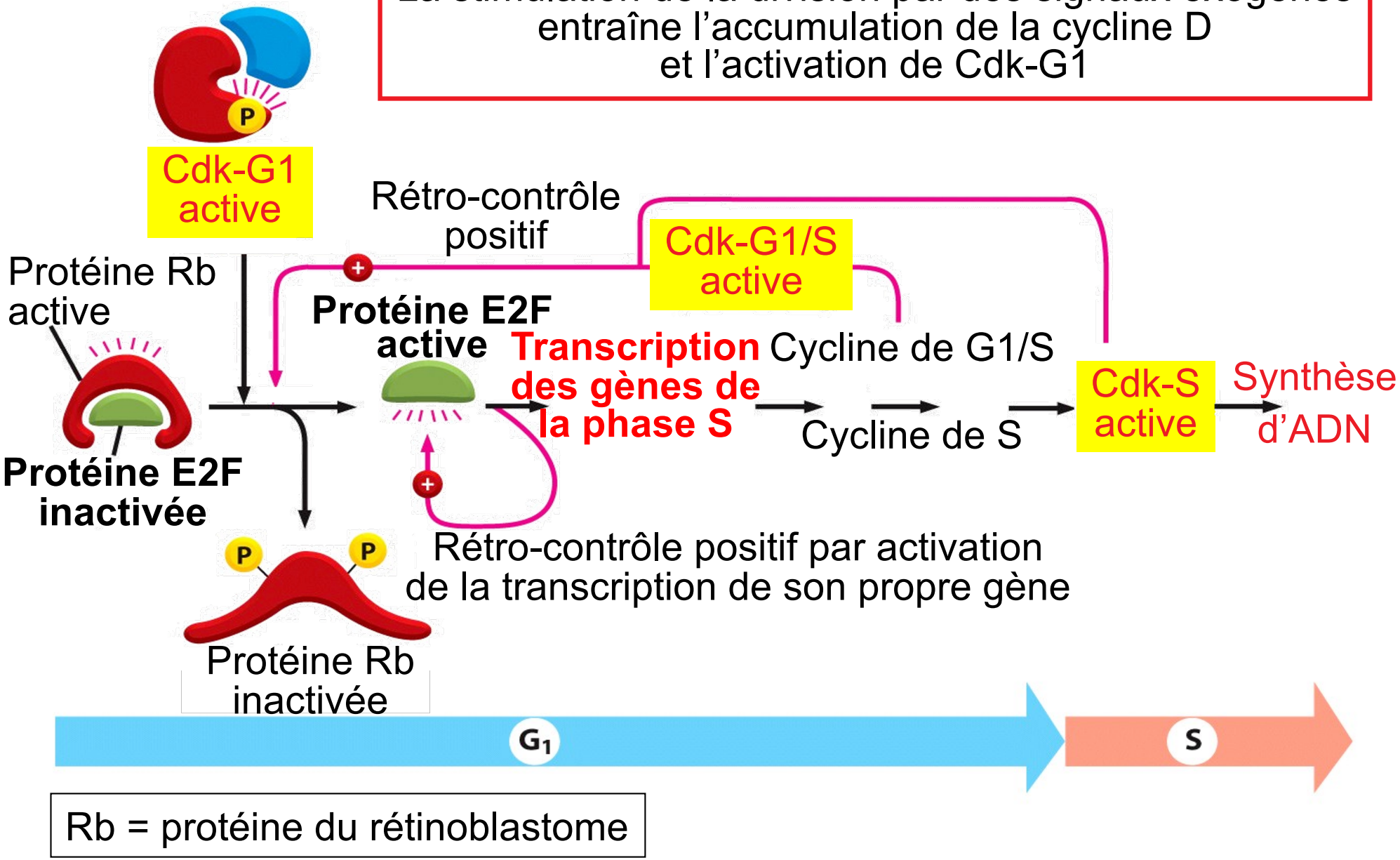
Mécanismes qui contrôlent l'entrée de la cellule dans le cycle de division et l'amorçage de la phase S dans les cellules animales

Rb = protéine du rétinoblastome

La protéine Rb a été identifiée initialement au cours de l'étude d'une forme héréditaire de cancer de la rétine chez l'enfant (rétinoblastome).

La perte des deux copies du gène *Rb* entraîne une prolifération excessive des cellules de la rétine immature, ce qui suggère que Rb est particulièrement importante pour contrôler le taux de division des cellules de la rétine.

La stimulation de la division par des signaux exogènes entraîne l'accumulation de la cycline D et l'activation de Cdk-G1

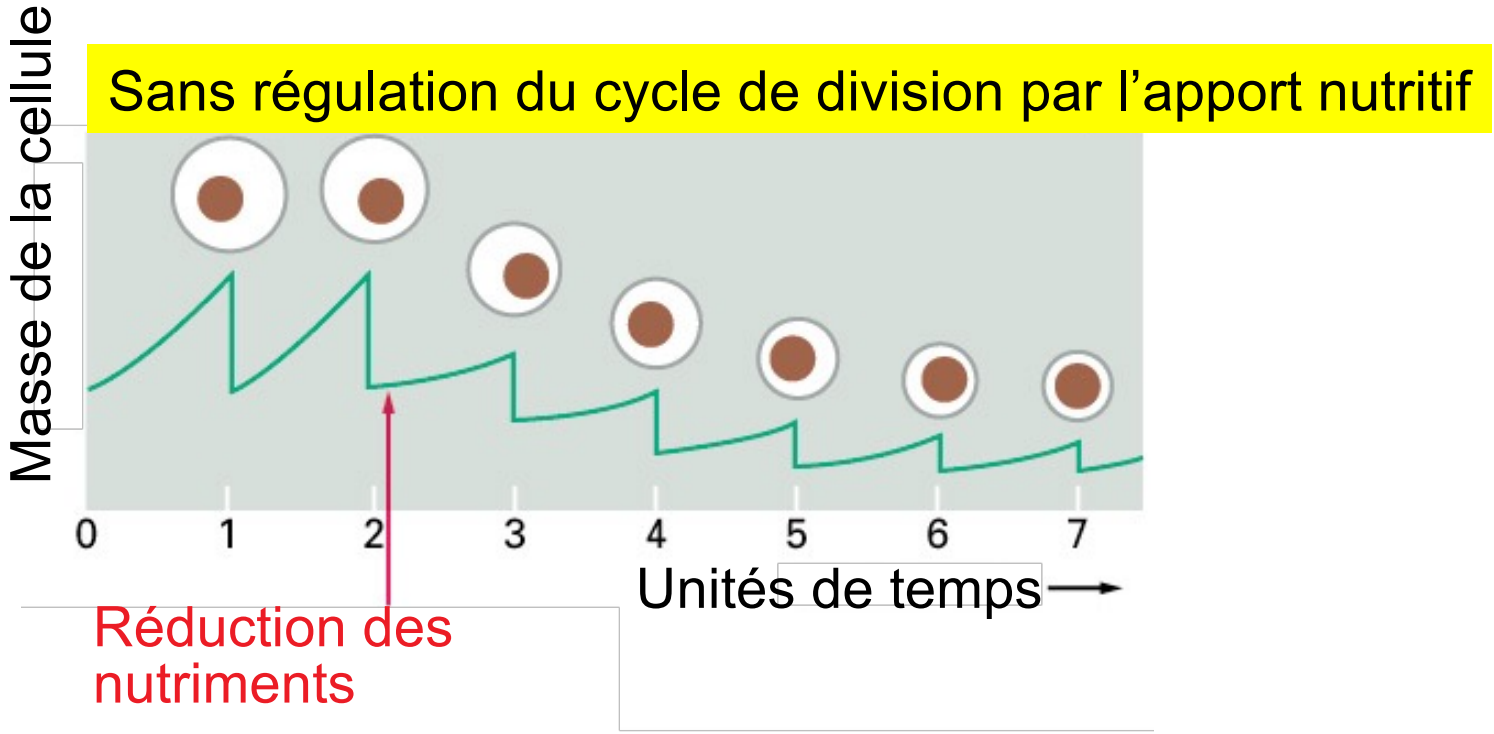


Rb = protéine du rétinoblastome

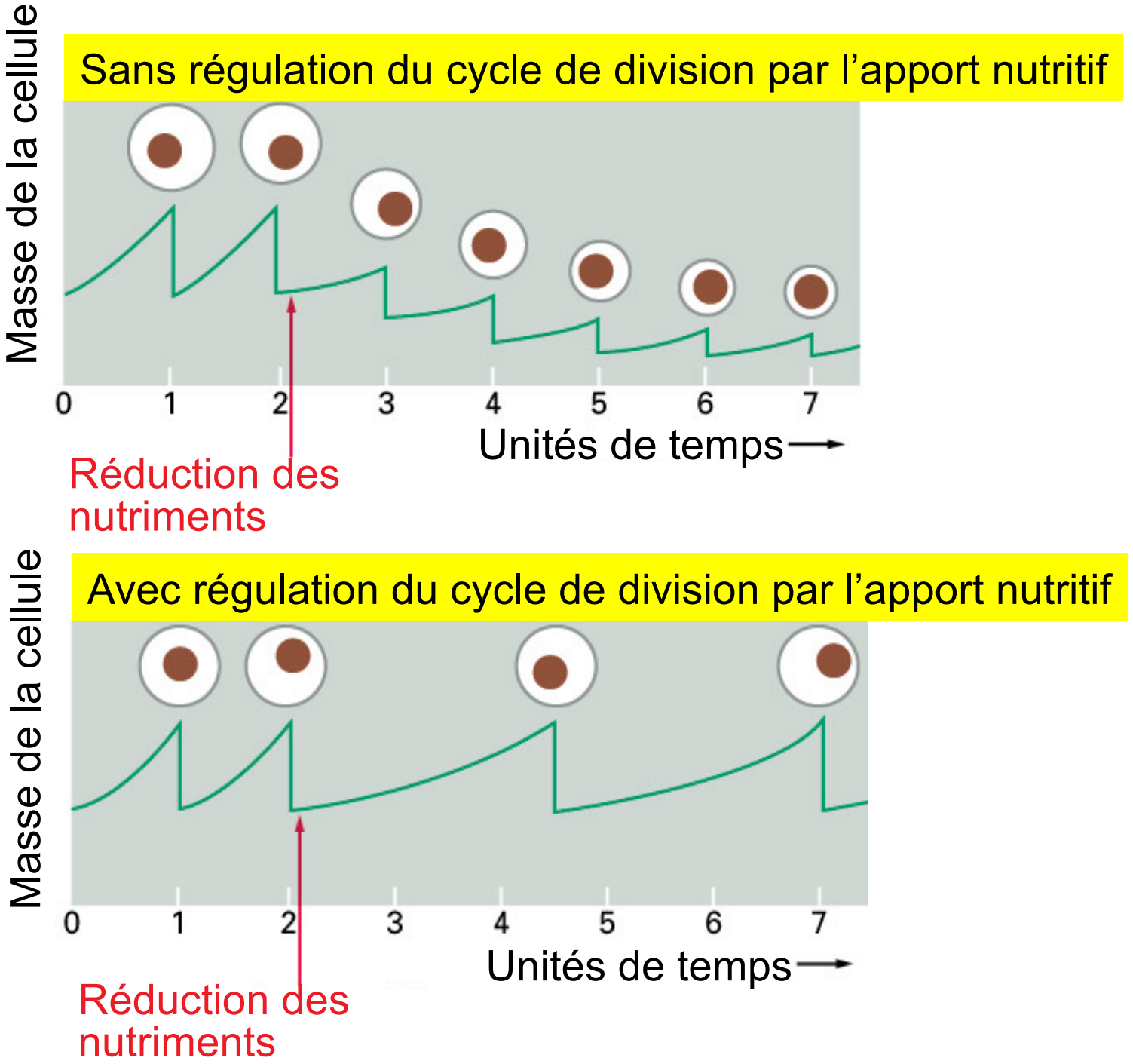
Mécanismes qui contrôlent l'entrée de la cellule dans le cycle de division et l'amorçage de la phase S dans les cellules animales

9-Frein exercé sur la transcription par la protéine Rb dans les cellules en G1

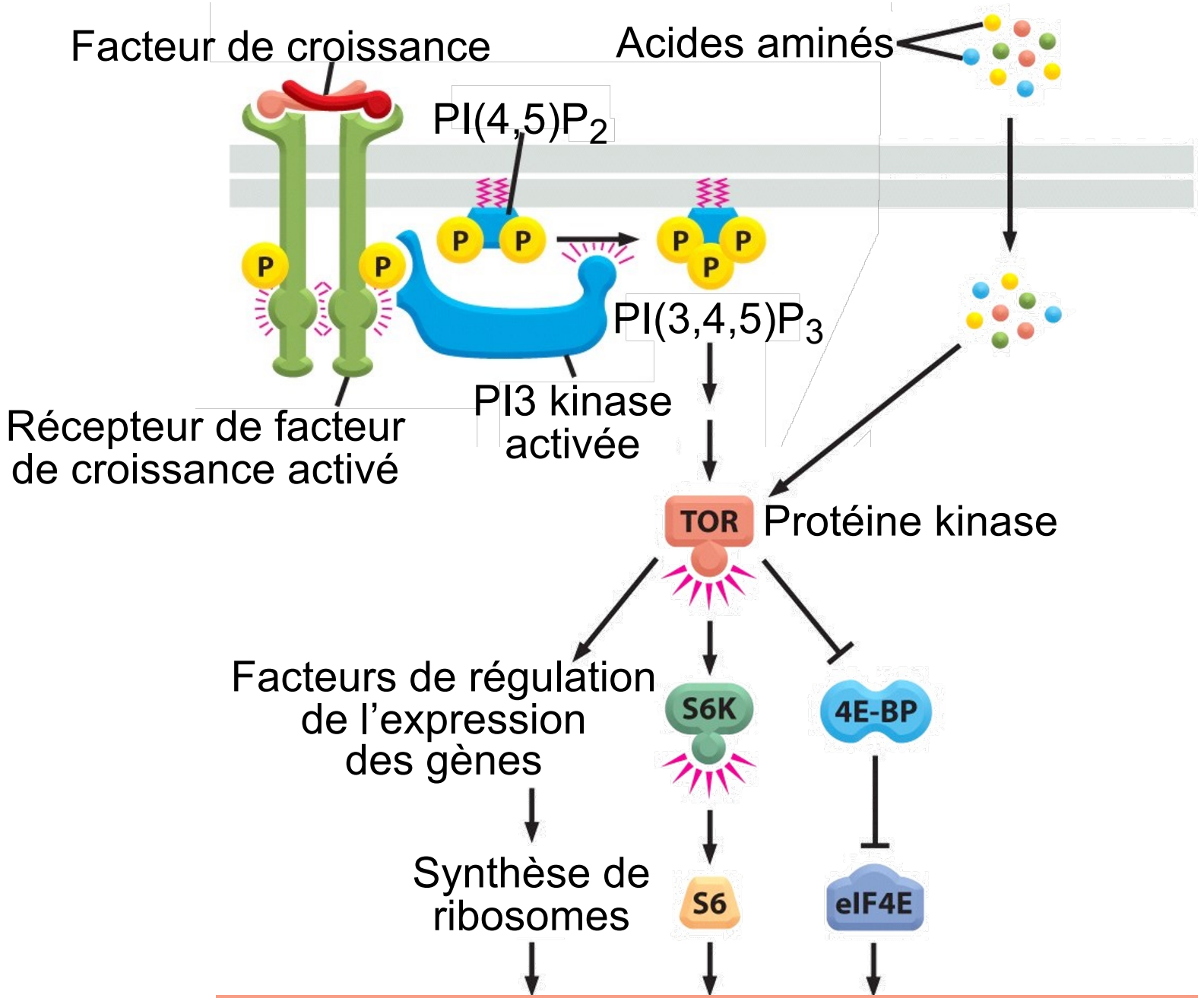
10-Coordination de la croissance et du cycle de division des cellules



Contrôle de la taille des cellules par la régulation du cycle de division (levure)



Contrôle de la taille des cellules par la régulation du cycle de division (levure)



Stimulation de la croissance des cellules par les facteurs de croissance et les nutriments

9-Frein exercé sur la transcription par la protéine Rb dans les cellules en G1

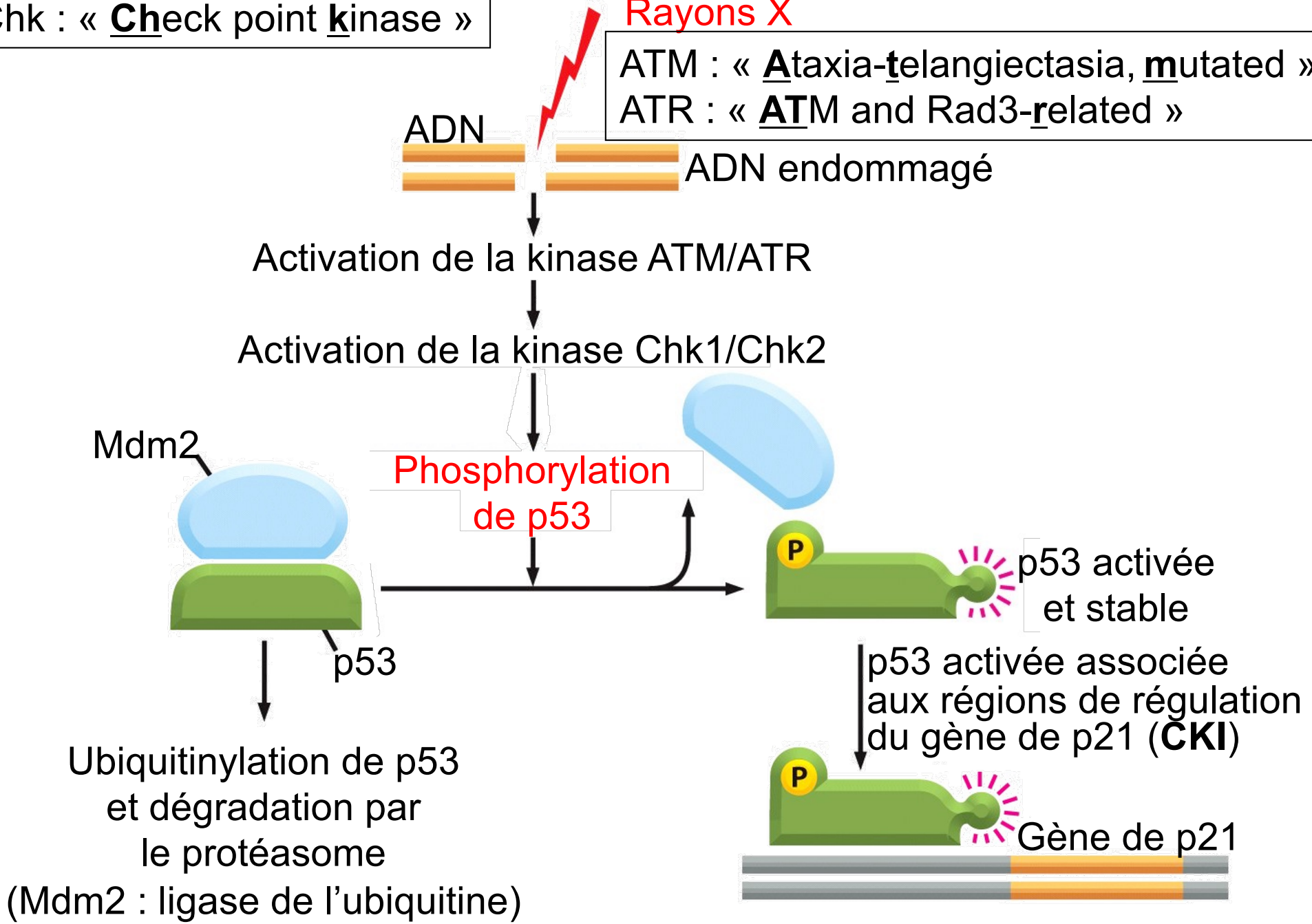
10-Coordination de la croissance et du cycle de division des cellules

11-Point de contrôle de l'intégrité de l'ADN par p53

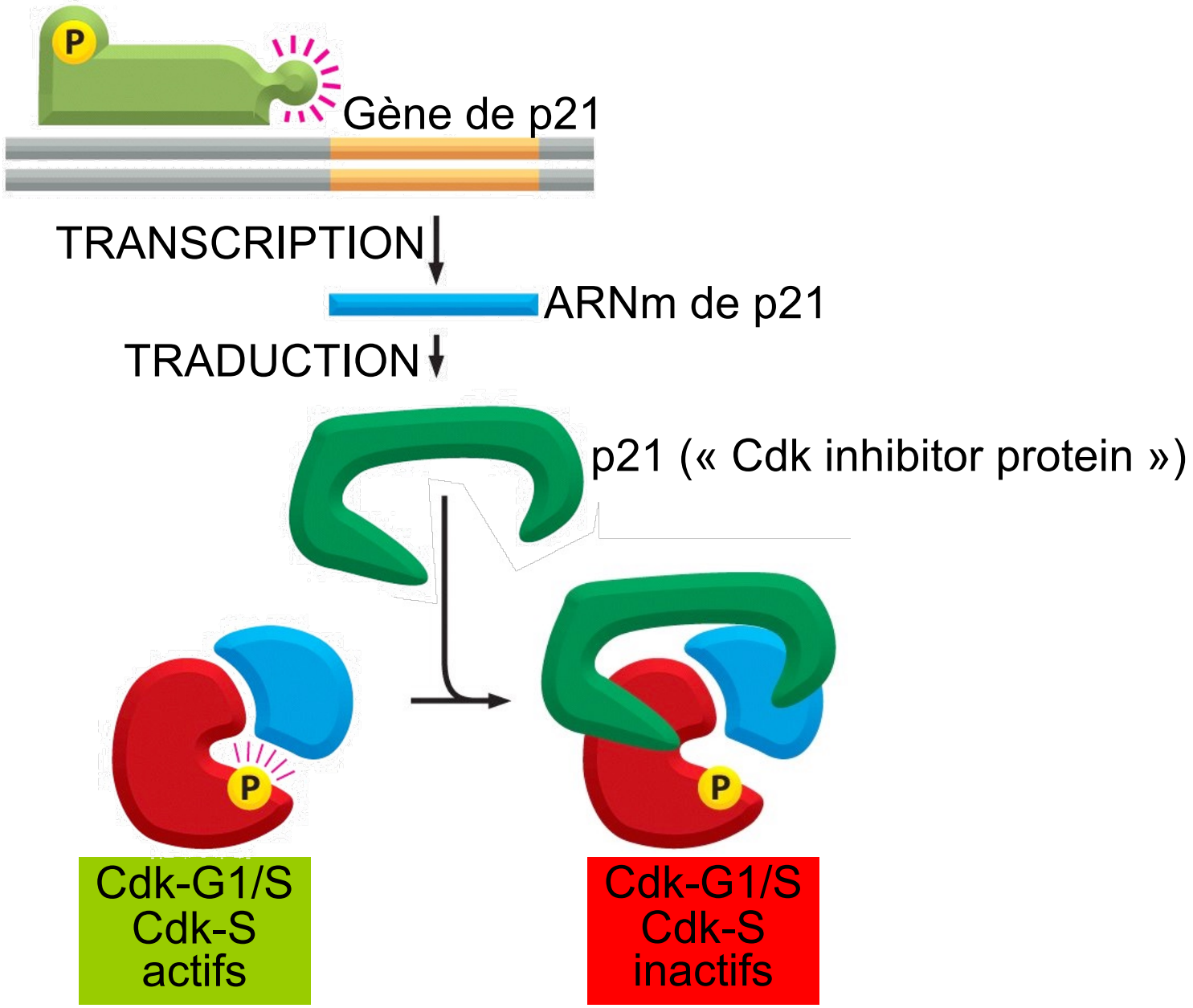
Chk : « **Ch**eck point **k**inase »

Rayons X

ATM : « **A**taxia-**t**elangiectasia, **m**utated »
ATR : « **ATM** and Rad3-**r**elated »



Comment les lésions de l'ADN arrêtent le cycle de division de la cellule en G1



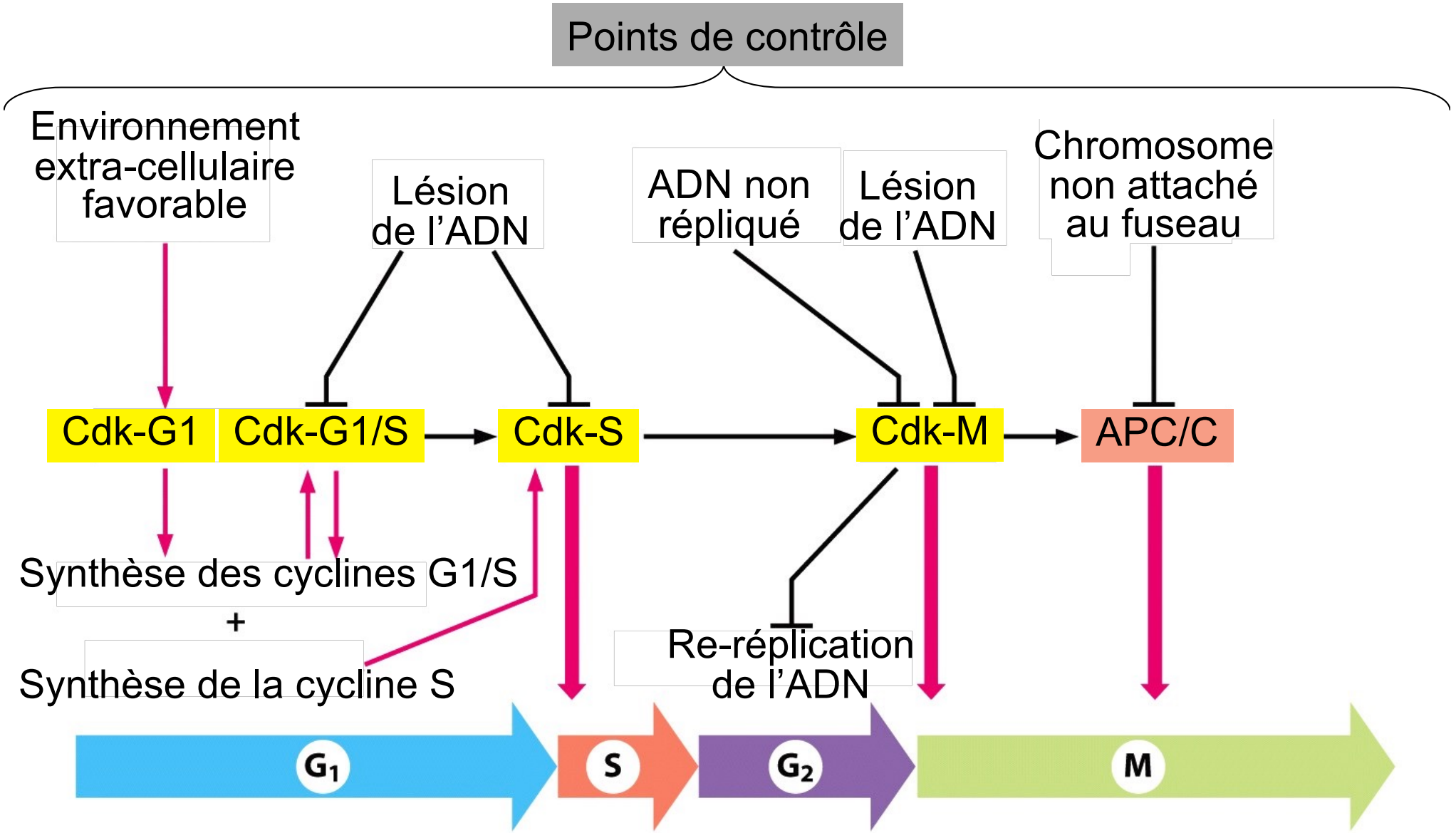
Comment les lésions de l'ADN arrêtent le cycle de division de la cellule en G1

9-Frein exercé sur la transcription par la protéine Rb dans les cellules en G1

10-Coordination de la croissance et du cycle de division des cellules

11-Point de contrôle de l'intégrité de l'ADN par p53

12-Résumé du système de régulation du cycle de division des cellules



Résumé du système de régulation du cycle de division des cellules

I-MÉCANISMES DE DIVISION DE LA CELLULE

II-CYCLE DE DIVISION DE LA CELLULE (CYCLE CELLULAIRE)

III-APOPTOSE ET MORT DE LA CELLULE

Points à retenir

- points de contrôle du cycle cellulaire (entrée en S, entrée en M, sortie de M)
- oscillations des activités cycline-Cdk (contrôlées par phosphorylation, ubiquitination et protéolyse)
- la phosphorylation des cibles des cyclines-Cdk coordonne les événements cellulaires pendant la phase S et la mitose
- complexe APC promeut la sortie de phase M et maintien l'activité Cdk à bas niveau en G1
- facteurs influençant les points de contrôle (milieu extérieur, réplication et intégrité de l'ADN synthétisé, attachement des kinétochores au fuseau mitotique)