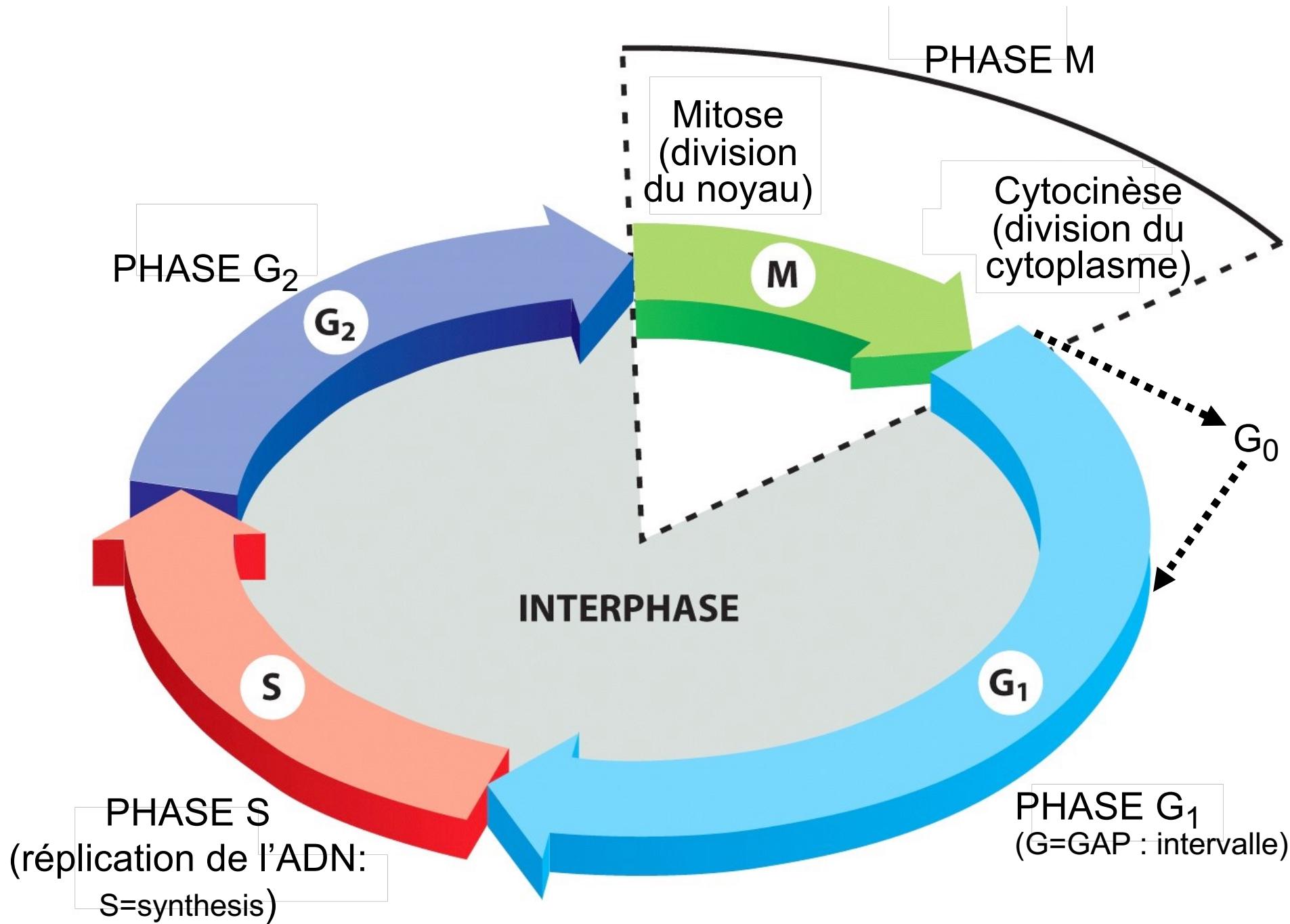


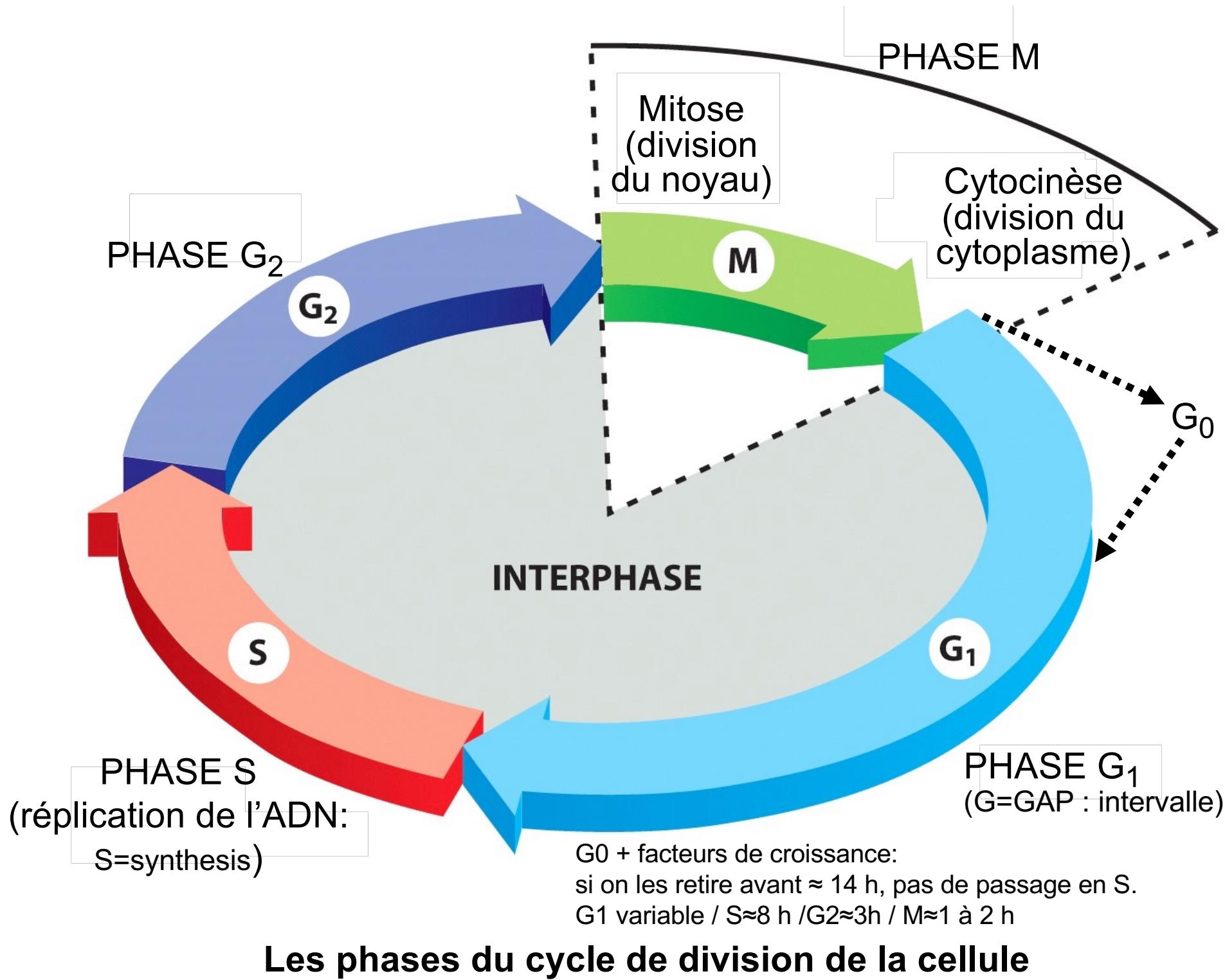
Chapitre 11 : CYCLE DE DIVISION DE LA CELLULE

I-MÉCANISMES DE DIVISION DE LA CELLULE

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



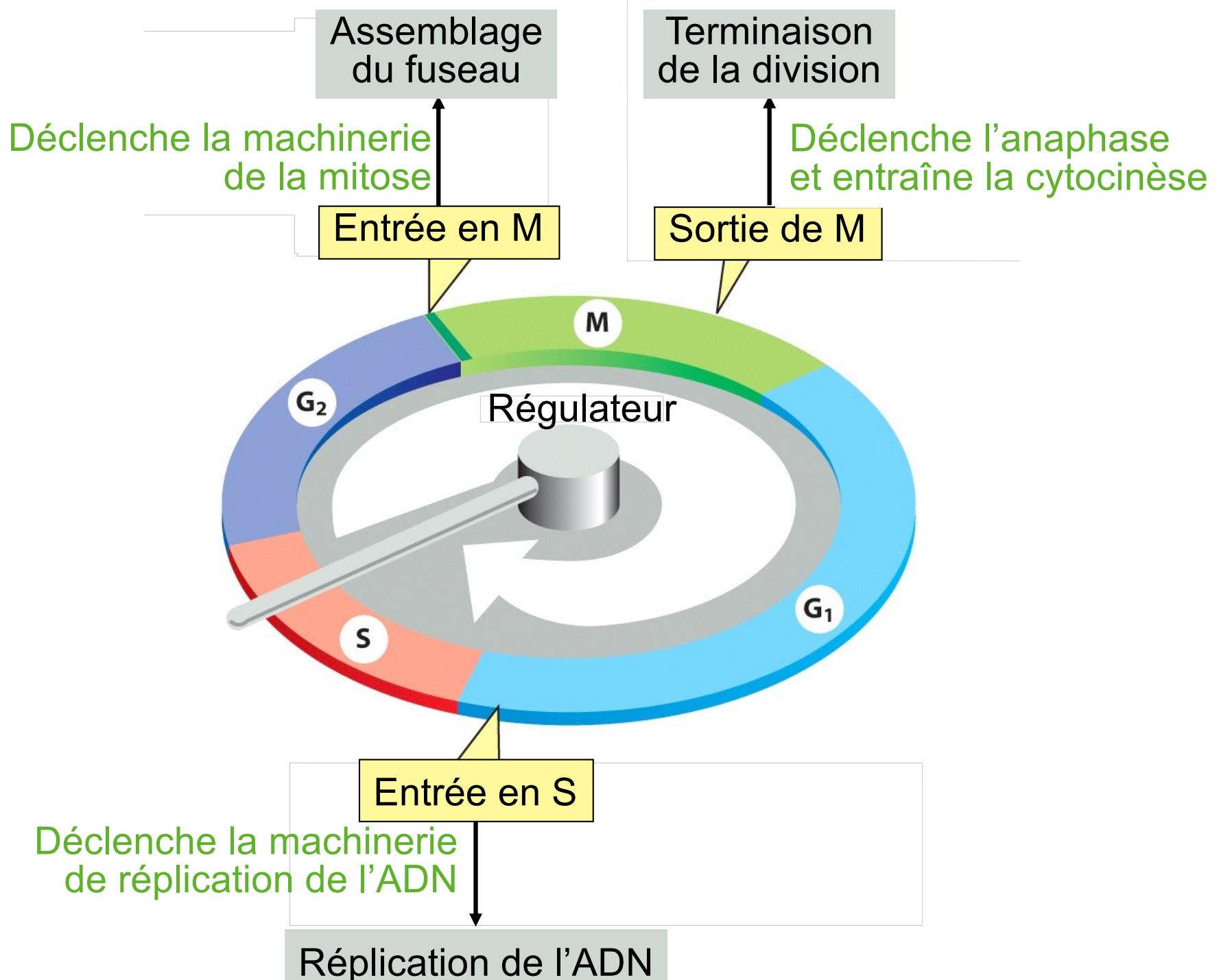
Les phases du cycle de division de la cellule



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



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

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

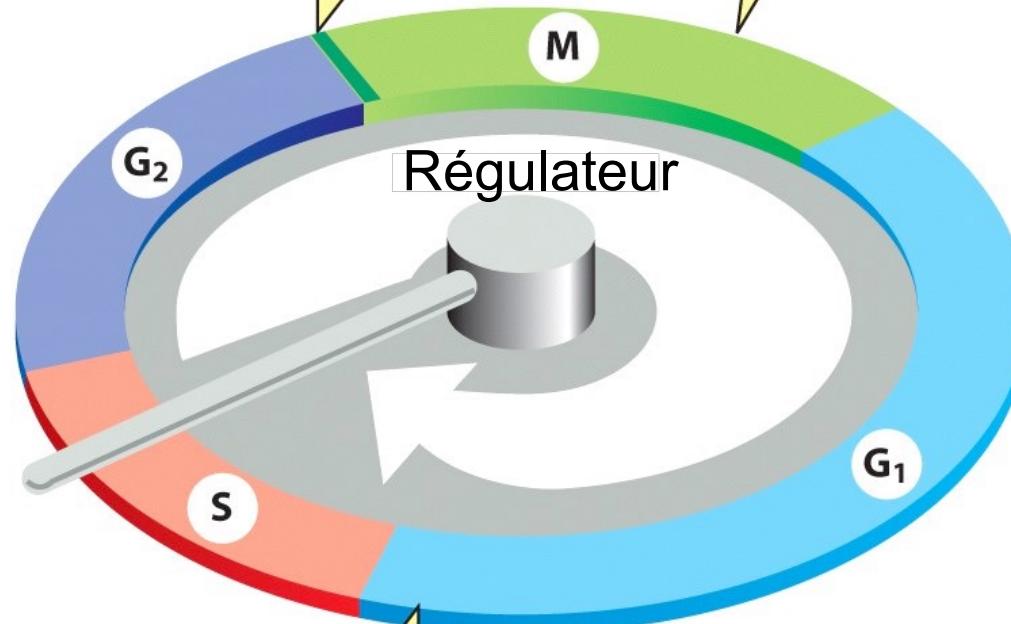
1-Étapes majeures déclenchées par le système de régulation du cycle

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



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. Timothy (Tim) Hunt
1943-



Sir Paul M. Nurse
1949-

Prix Nobel de Médecine ou de Physiologie en 2001

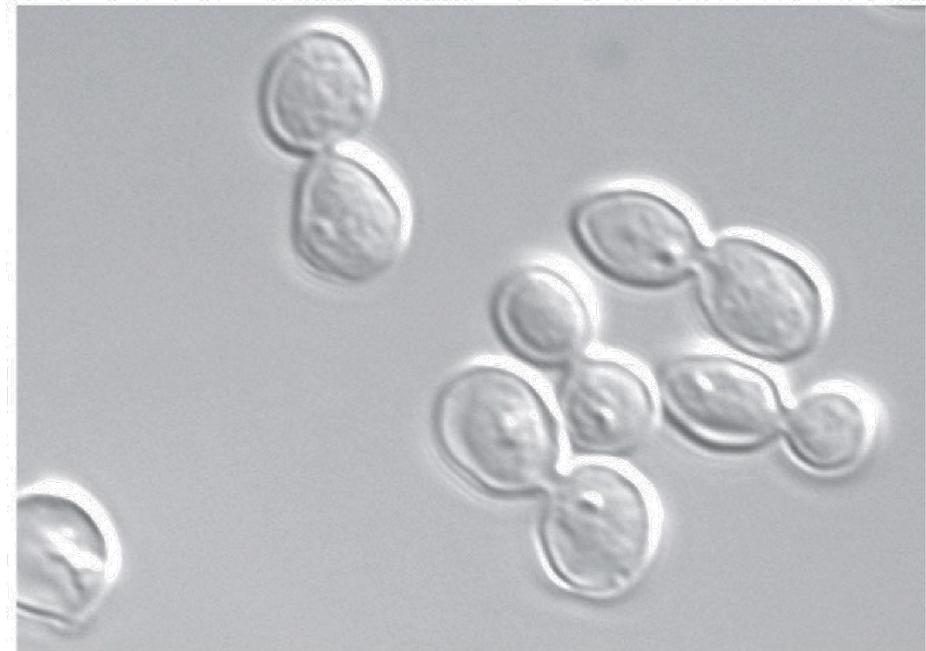
pour

« 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



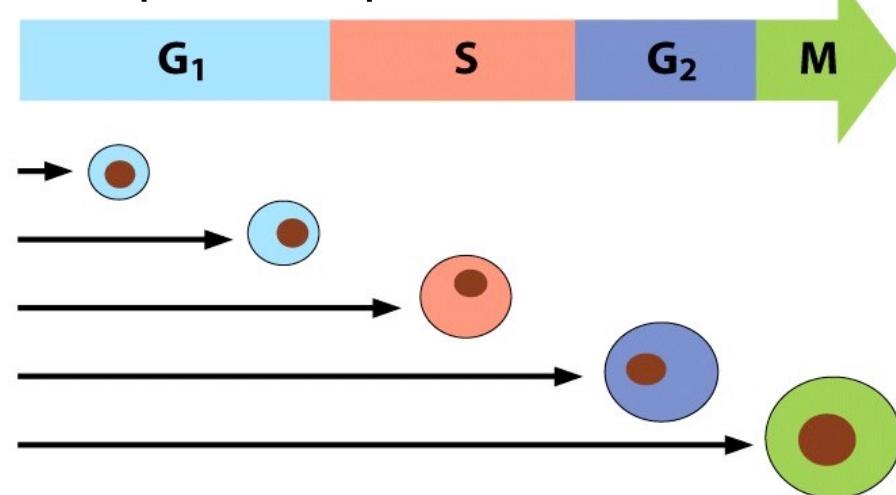
20 μ m

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

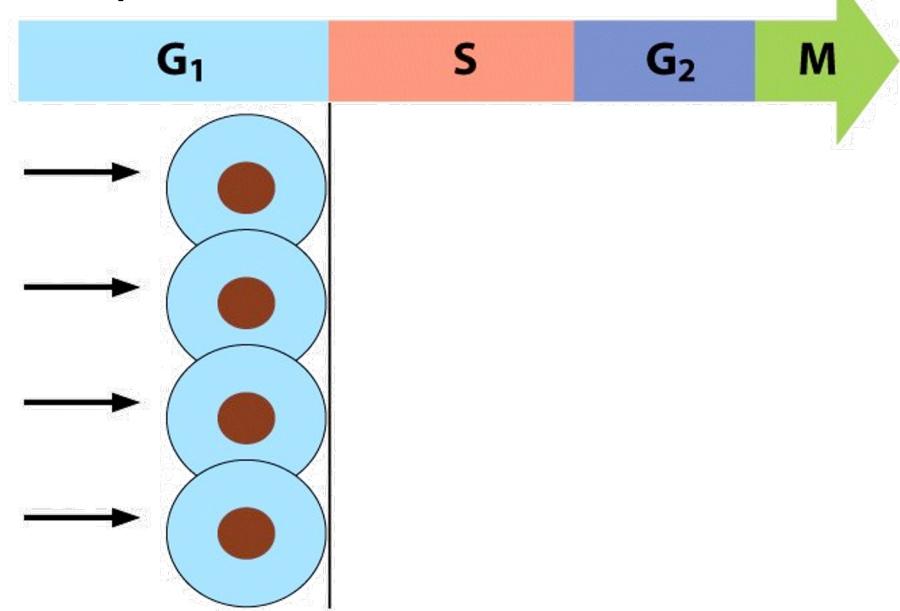
cdc genes = « cell division cycle genes »

gènes *cdc* = gènes du cycle de division de la cellule

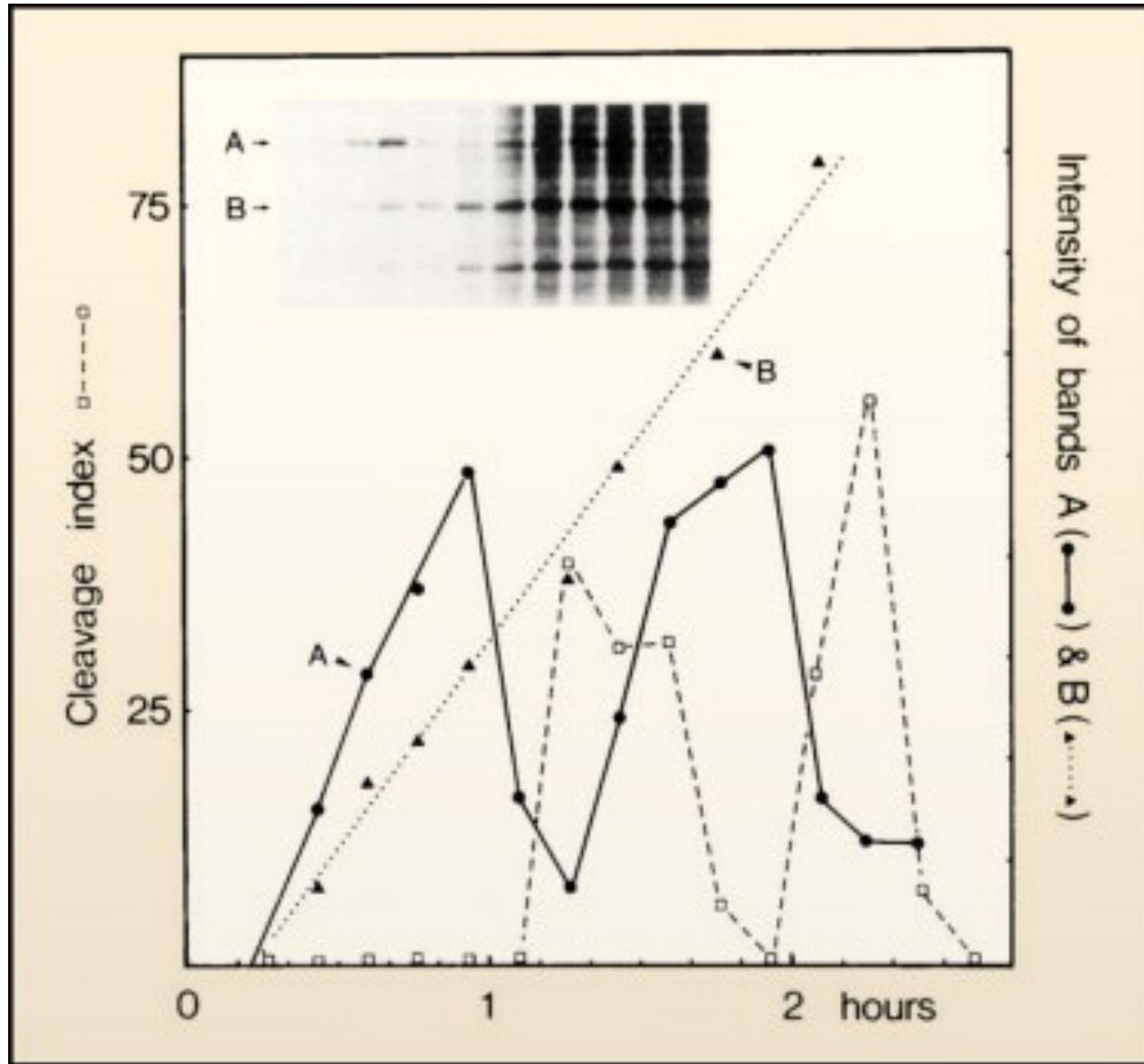
Température permissive



Température restrictive



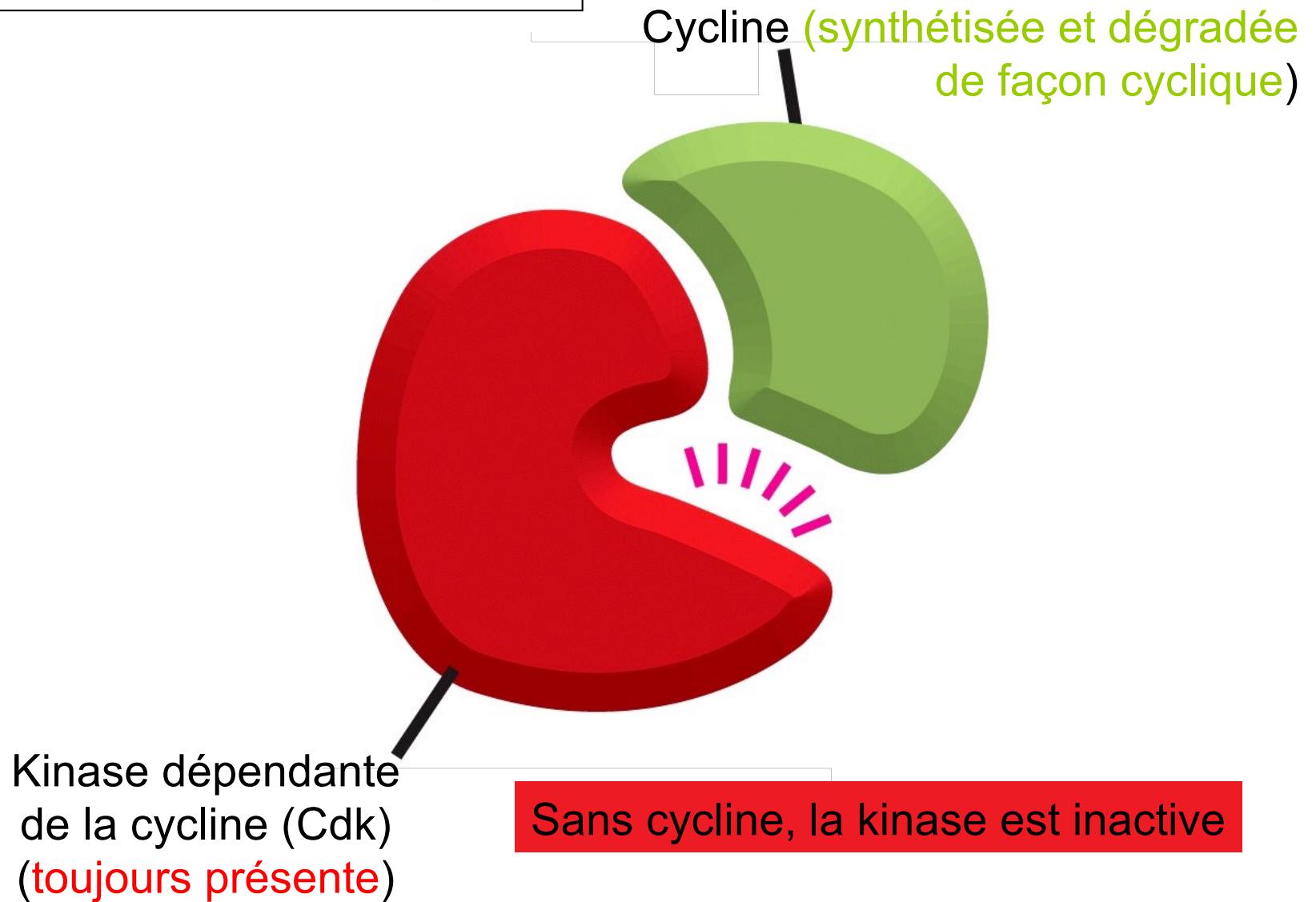
Devenir d'un mutant de levure *cdc* de l'initiation de la phase S sensible à la température (mutant conditionnel)



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 = « Cycline-dependent kinase »
kinase dépendante de la cycline



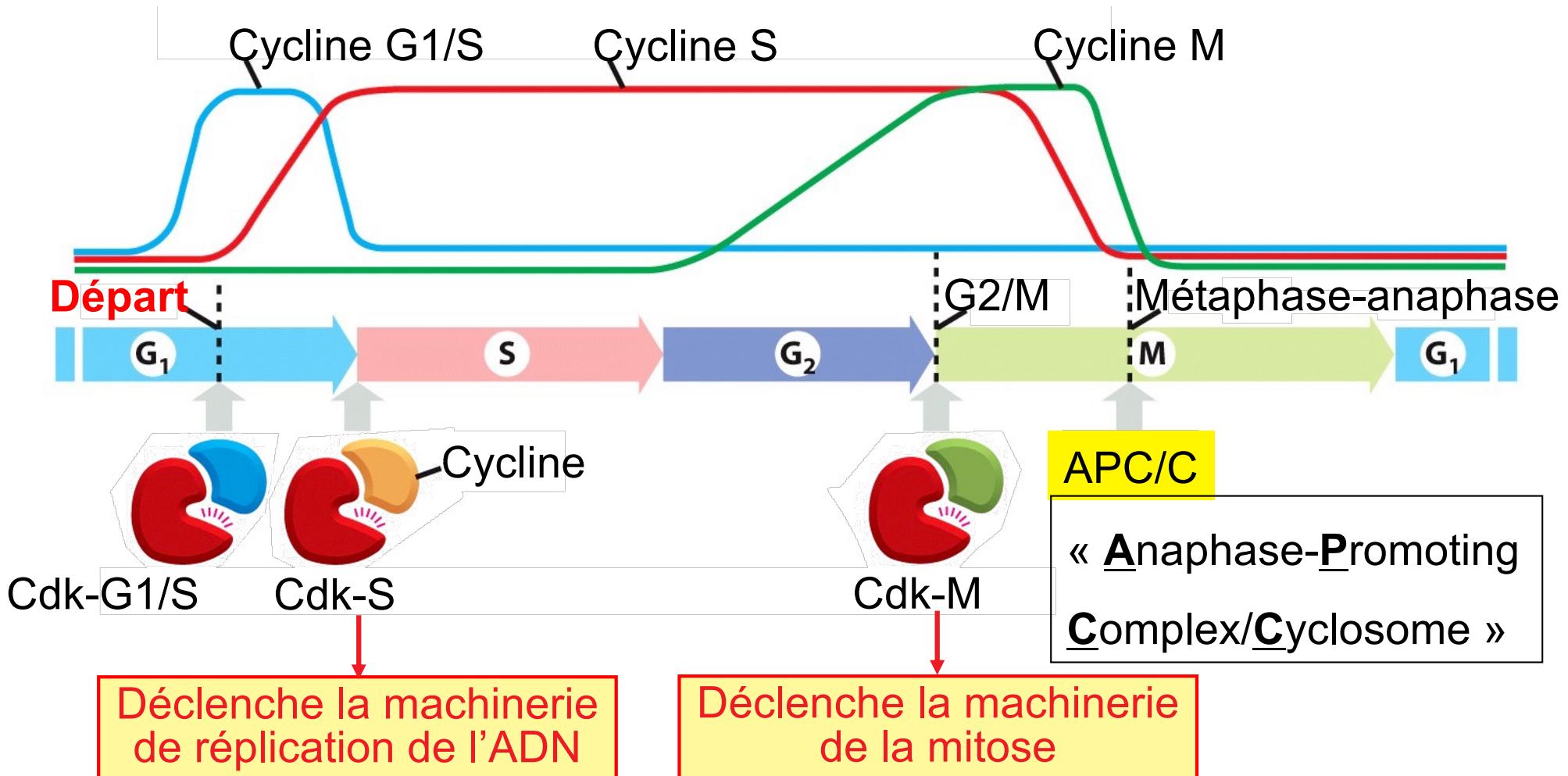
**Les deux constituants clés du système de régulation
du cycle de division de la cellule**

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. cerevisiae*.

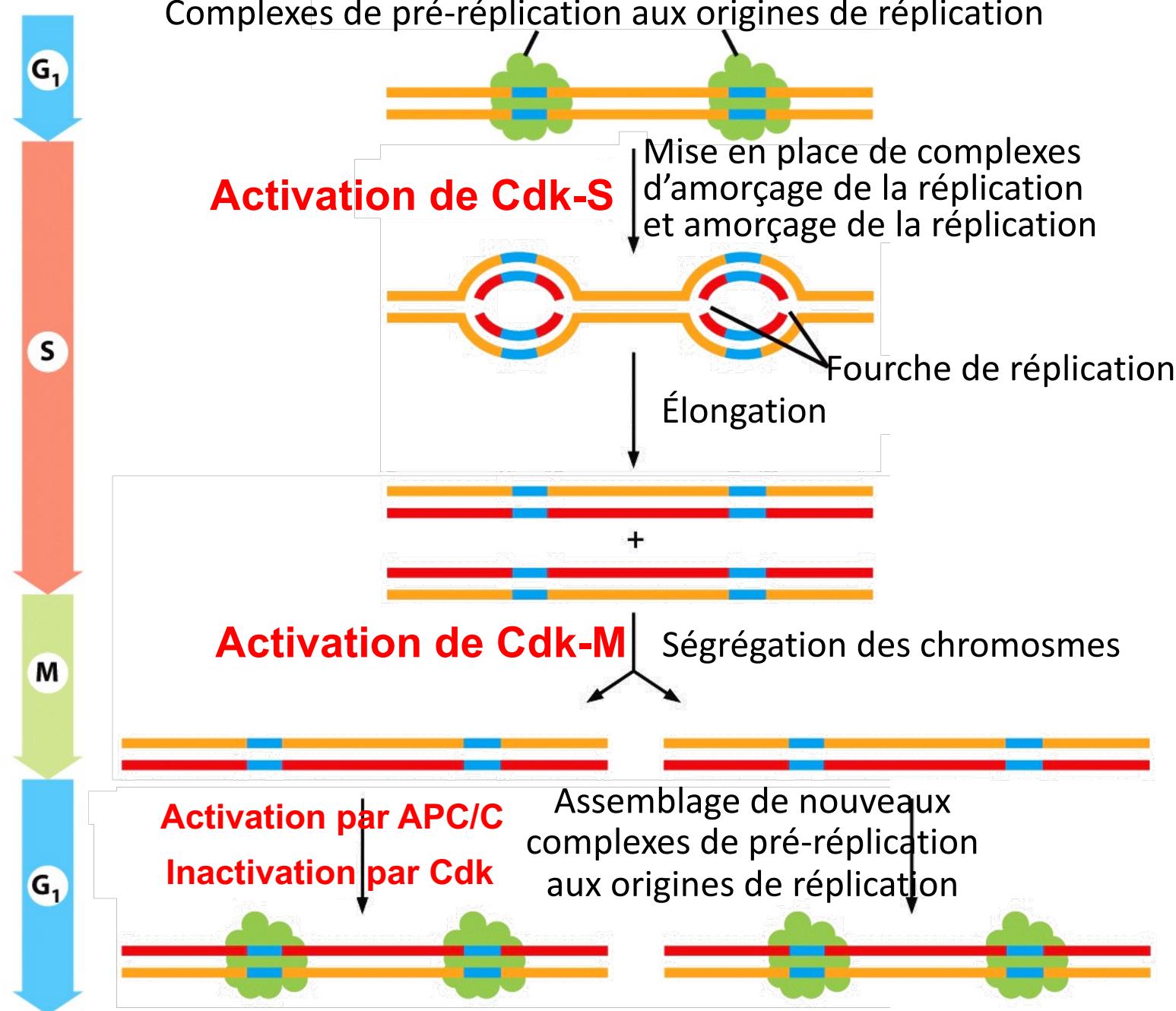
Les Cdk et cyclines majeures des vertébrés et de la levure Quatre classes de cyclines



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



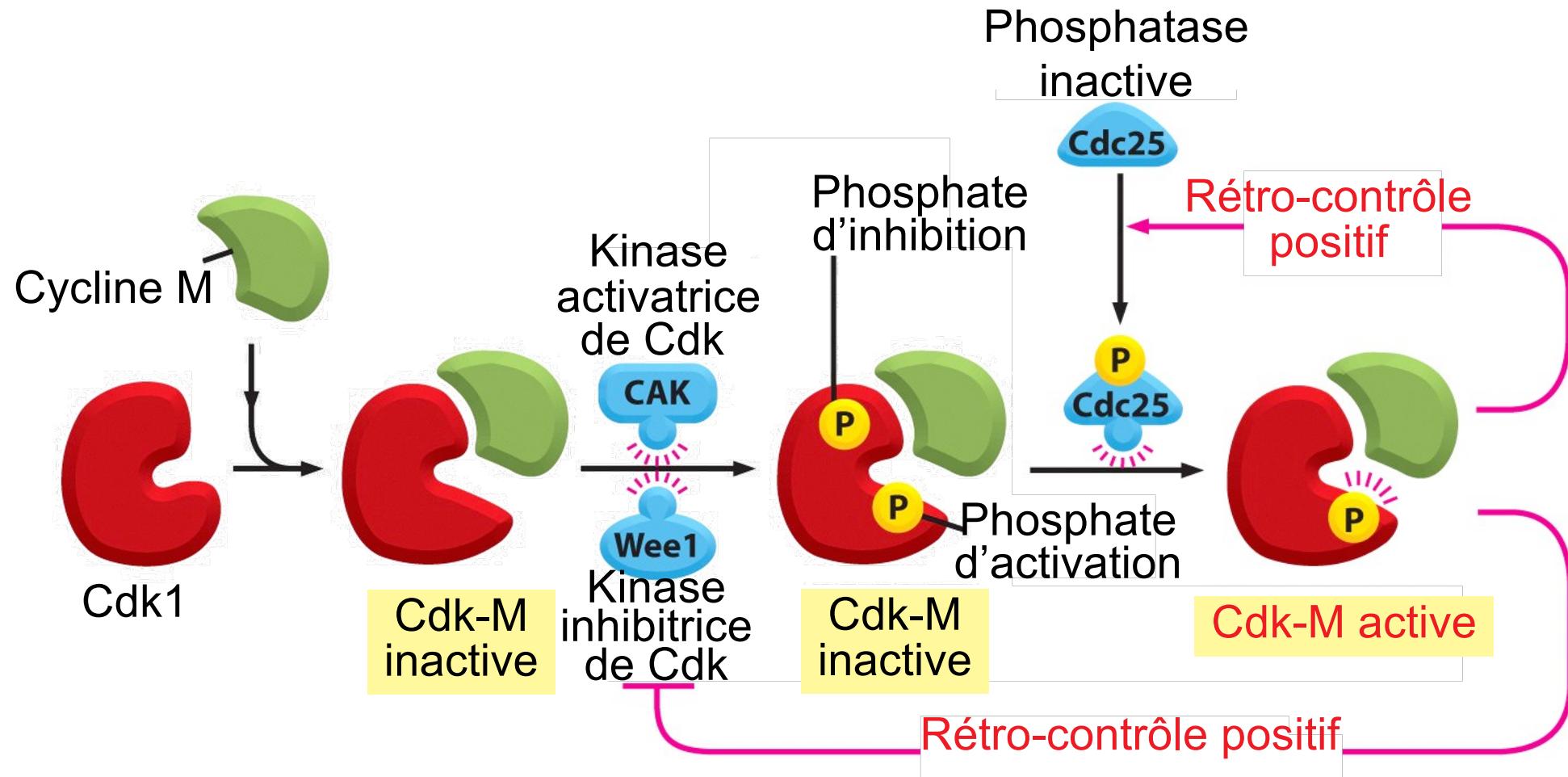
Contrôle de la duplication des chromosomes

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** (« Maturation Promoting Factor »)
MPF (« M phase Promoting Factor »)



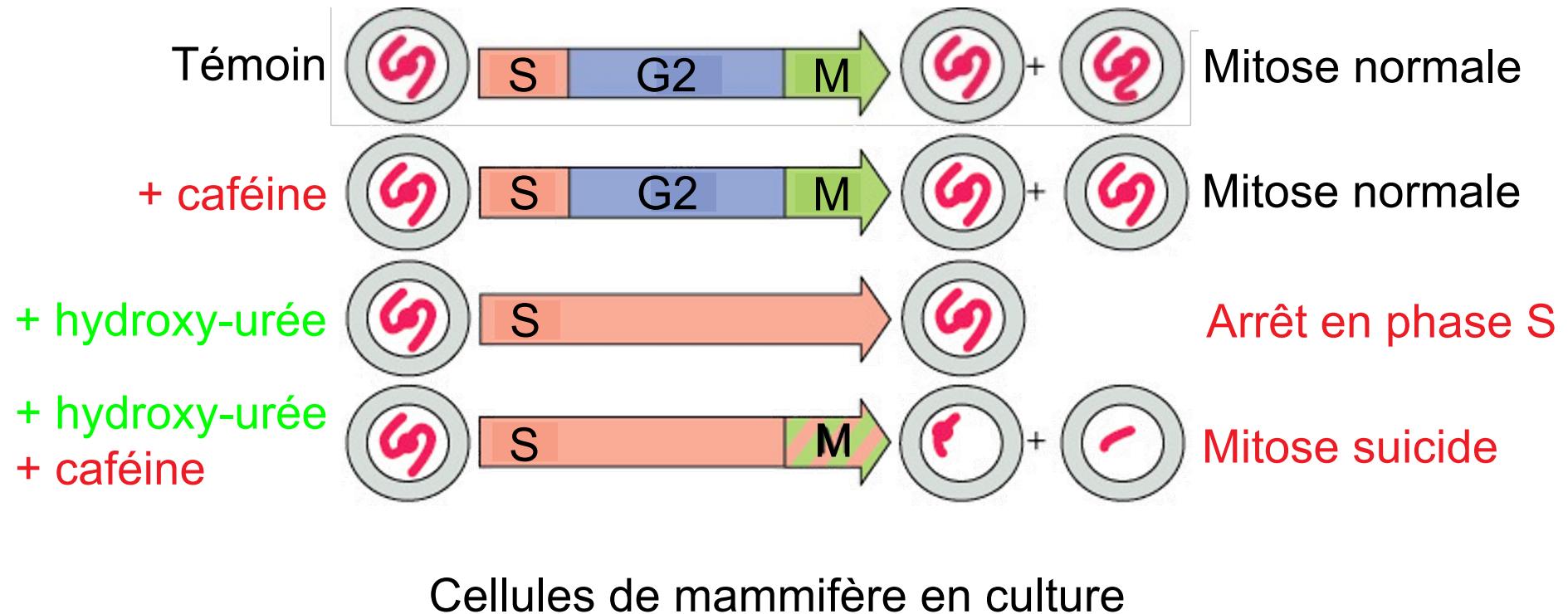
Régulation de l'activation de Cdk-M pour l'entrée en mitose en fin de G2

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



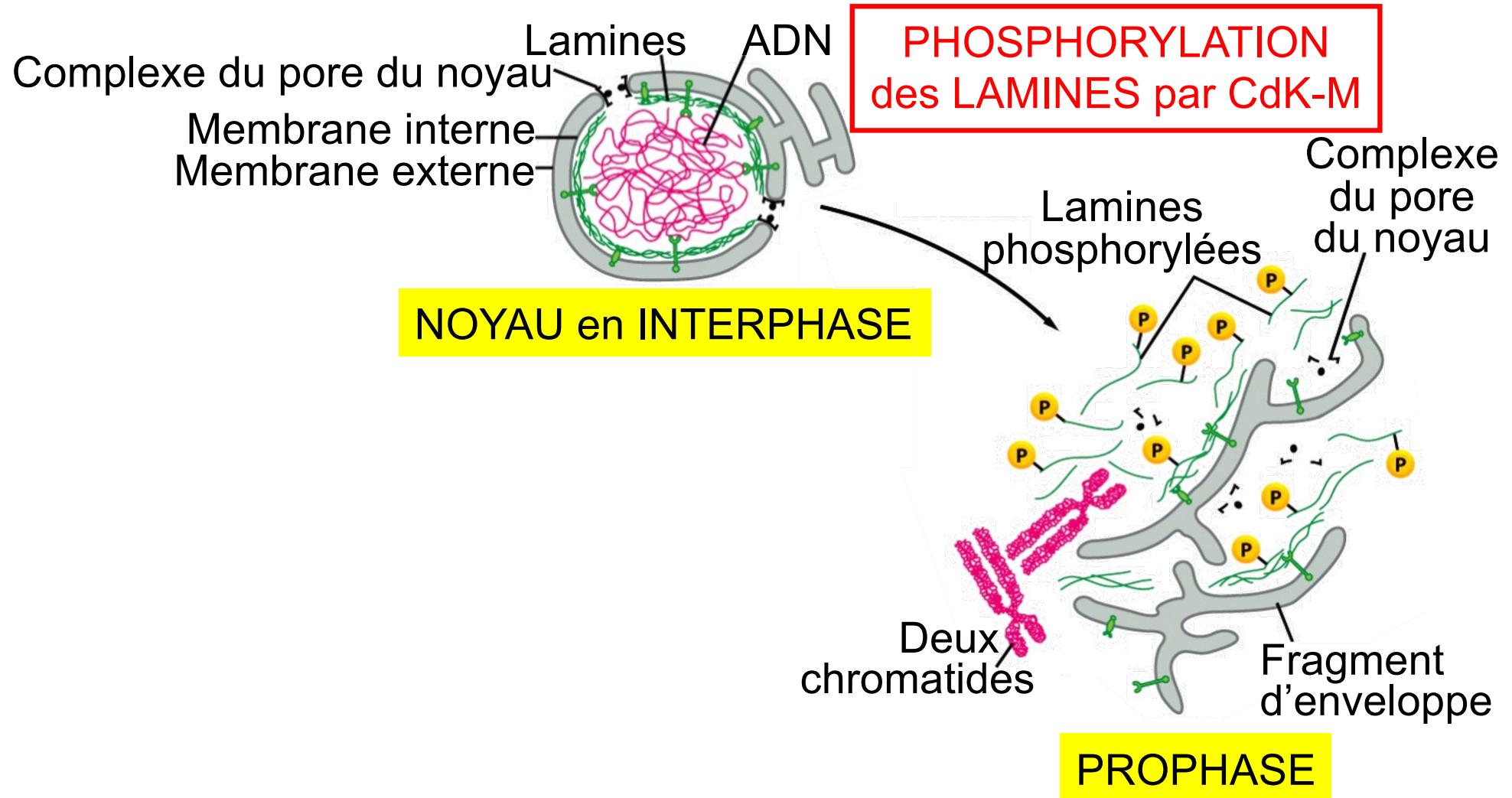
**Le point de contrôle de la réplication de l'ADN
ou point de restriction de fin de phase S**

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

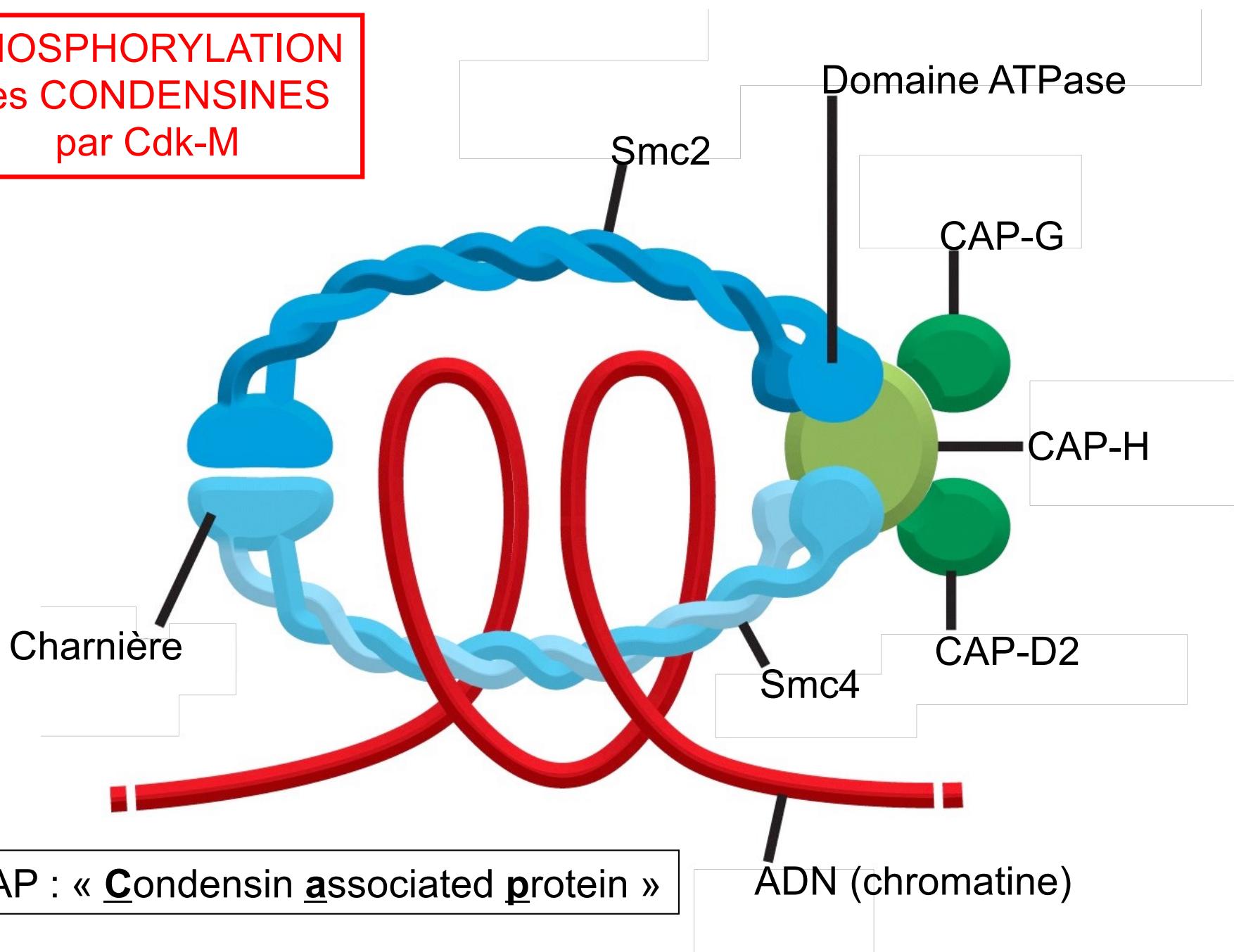


Rupture de l'enveloppe du noyau au cours de la mitose

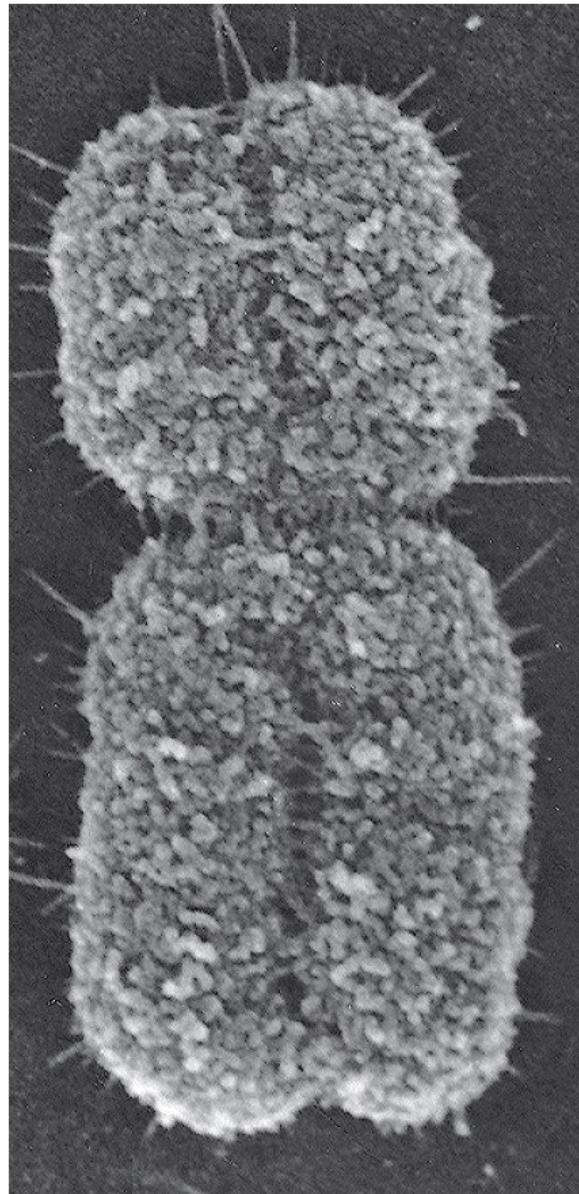
C-Régulation intra-cellulaire des événements du cycle de division de la cellule

- 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



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

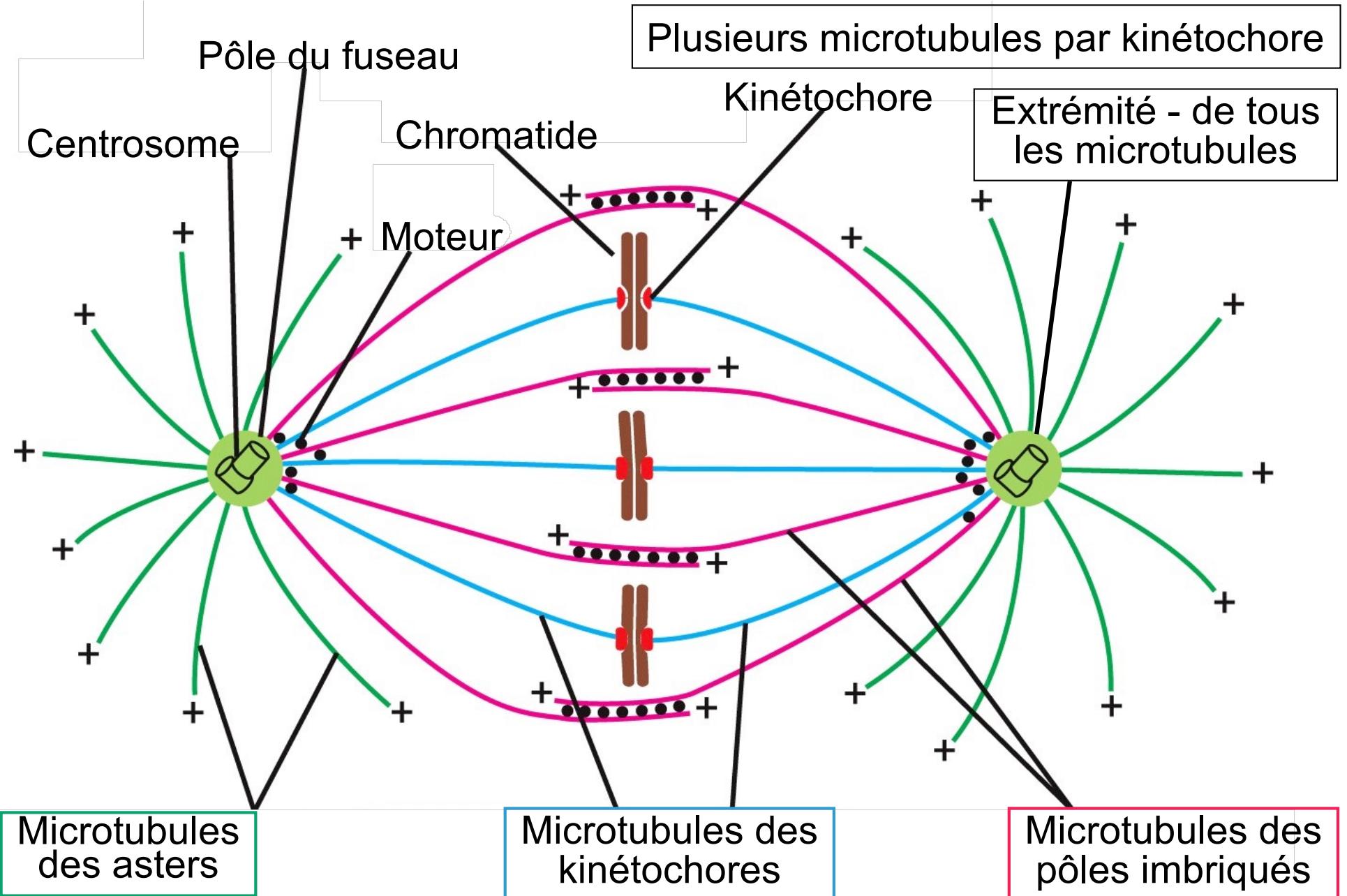


1 μm

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

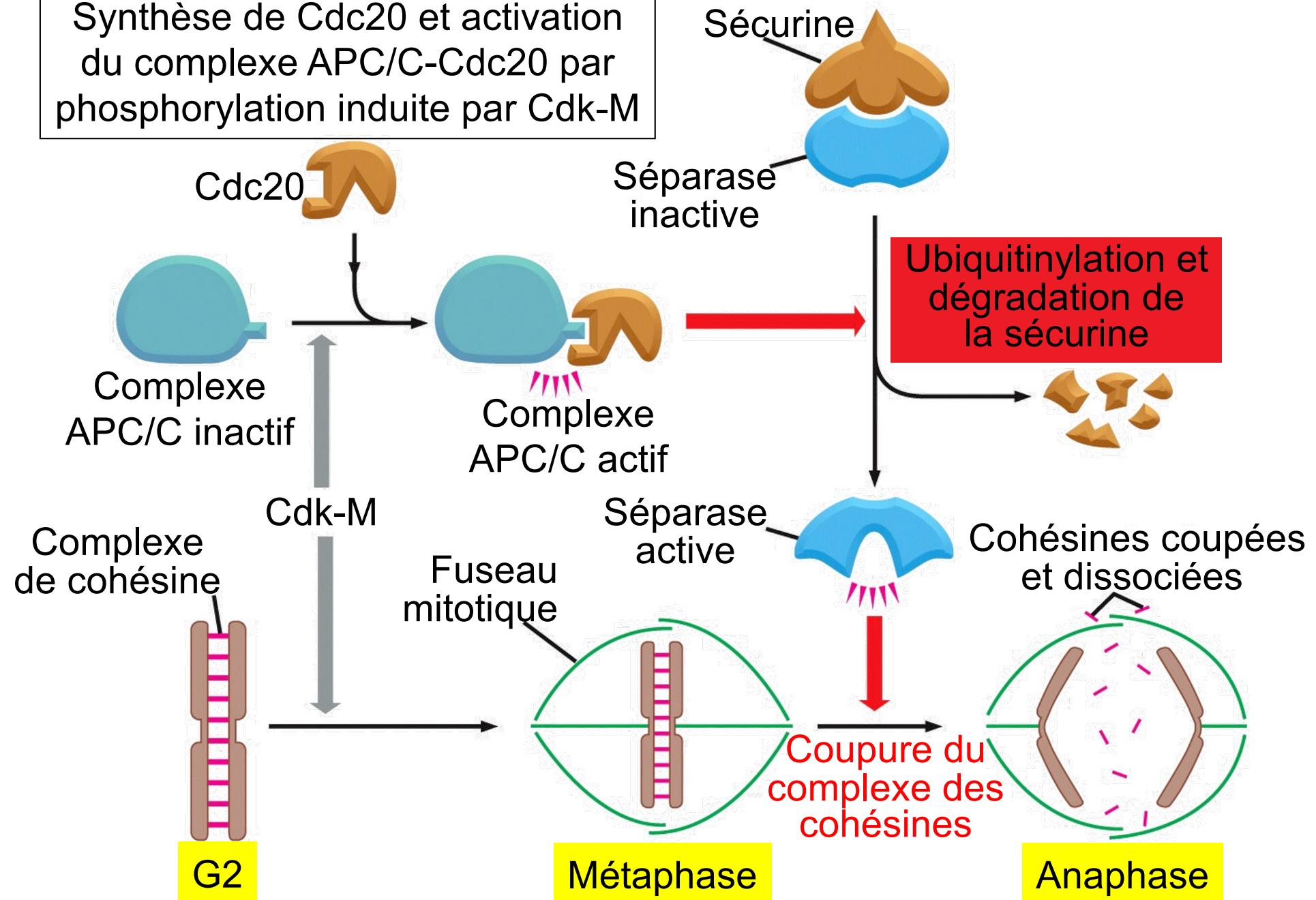
- Condensation des chromosomes par les cohésines et les condensines

- 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

Synthèse de Cdc20 et activation du complexe APC/C-Cdc20 par phosphorylation induite par Cdk-M



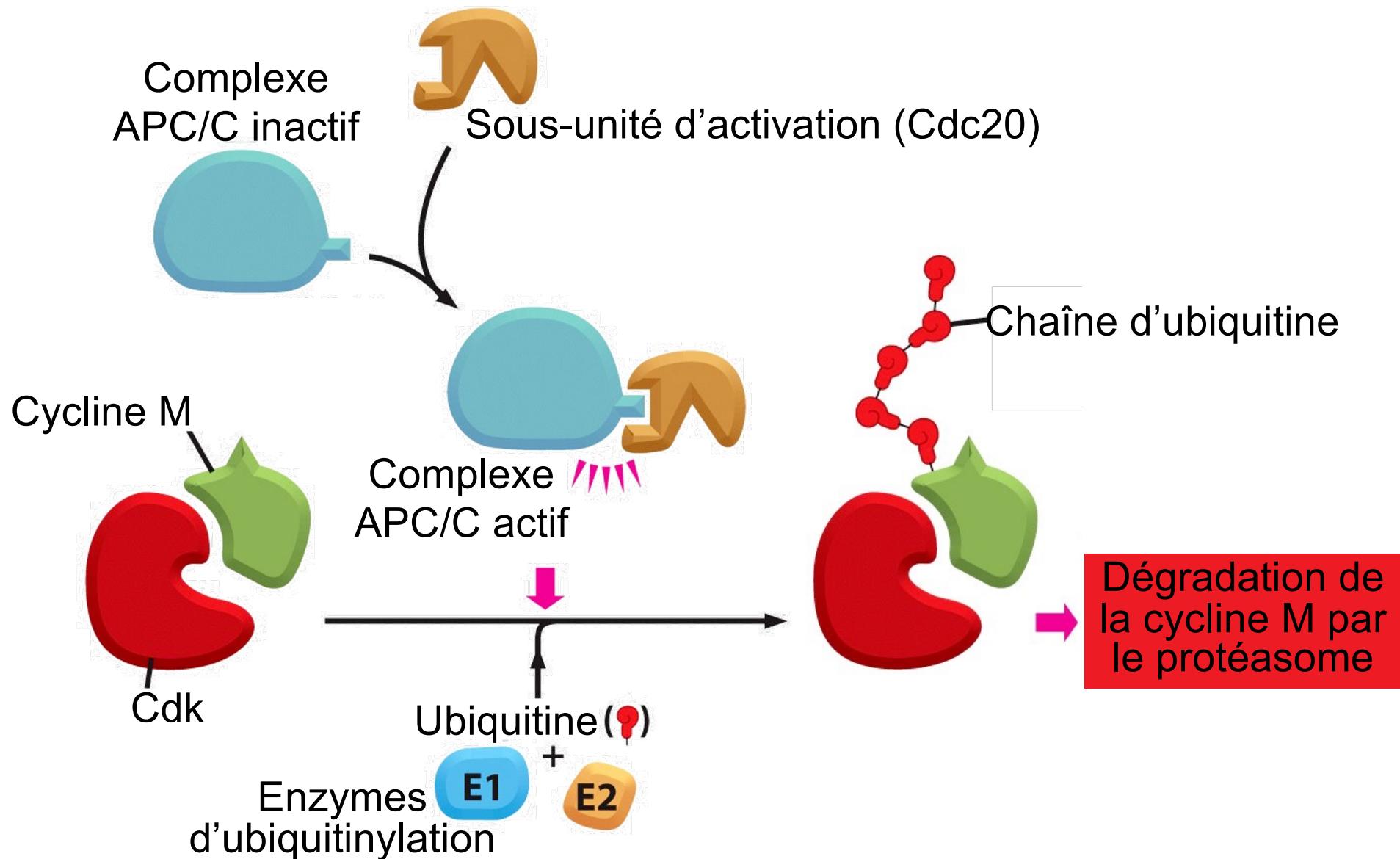
Déclenchement de la séparation des chromatides sœurs par APC/C

APC/C = « Anaphase Promoting Complex/Cyclosome » (ligase de l'ubiquitine)

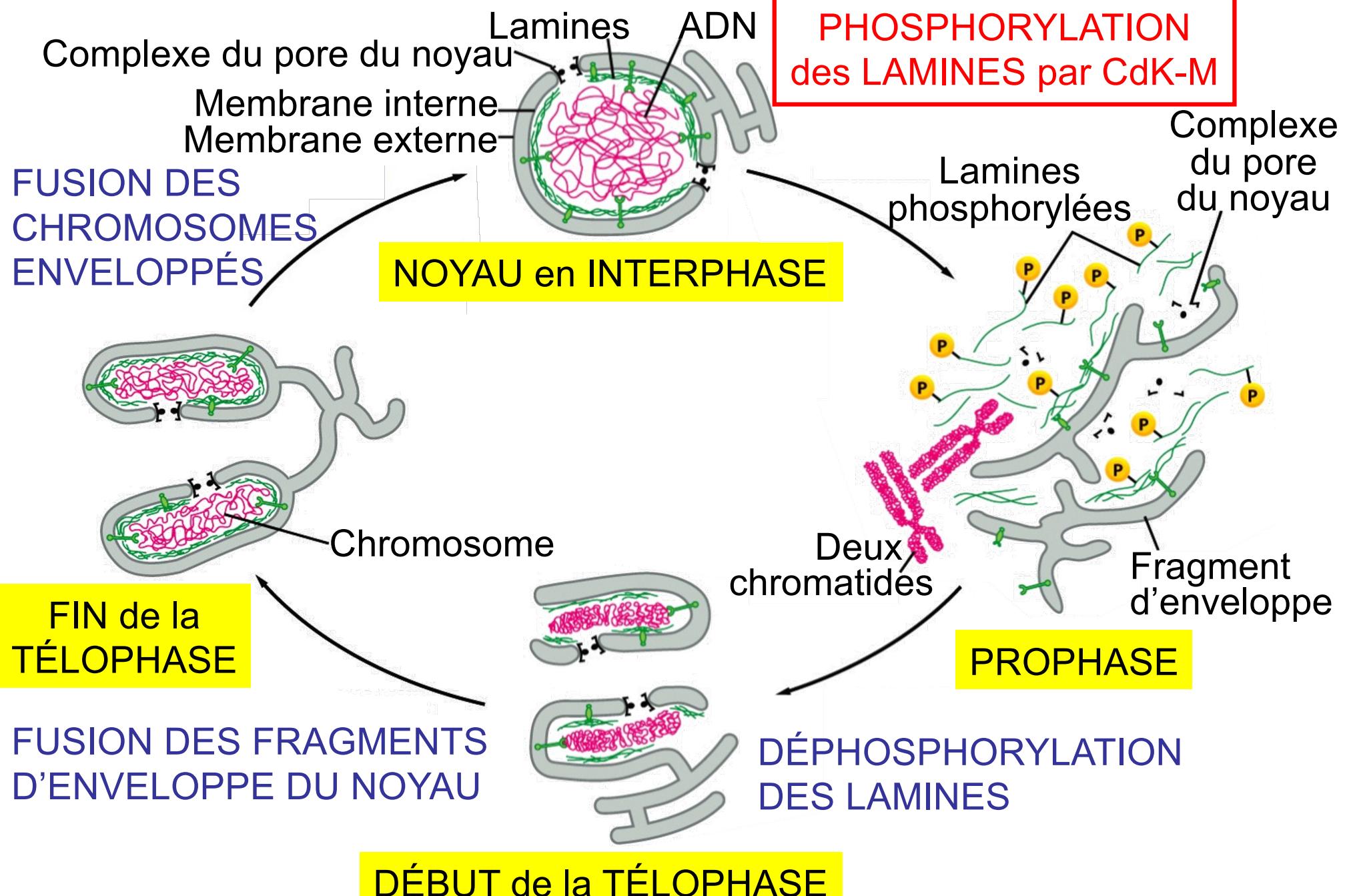
C-Régulation intra-cellulaire des événements du cycle de division de la cellule

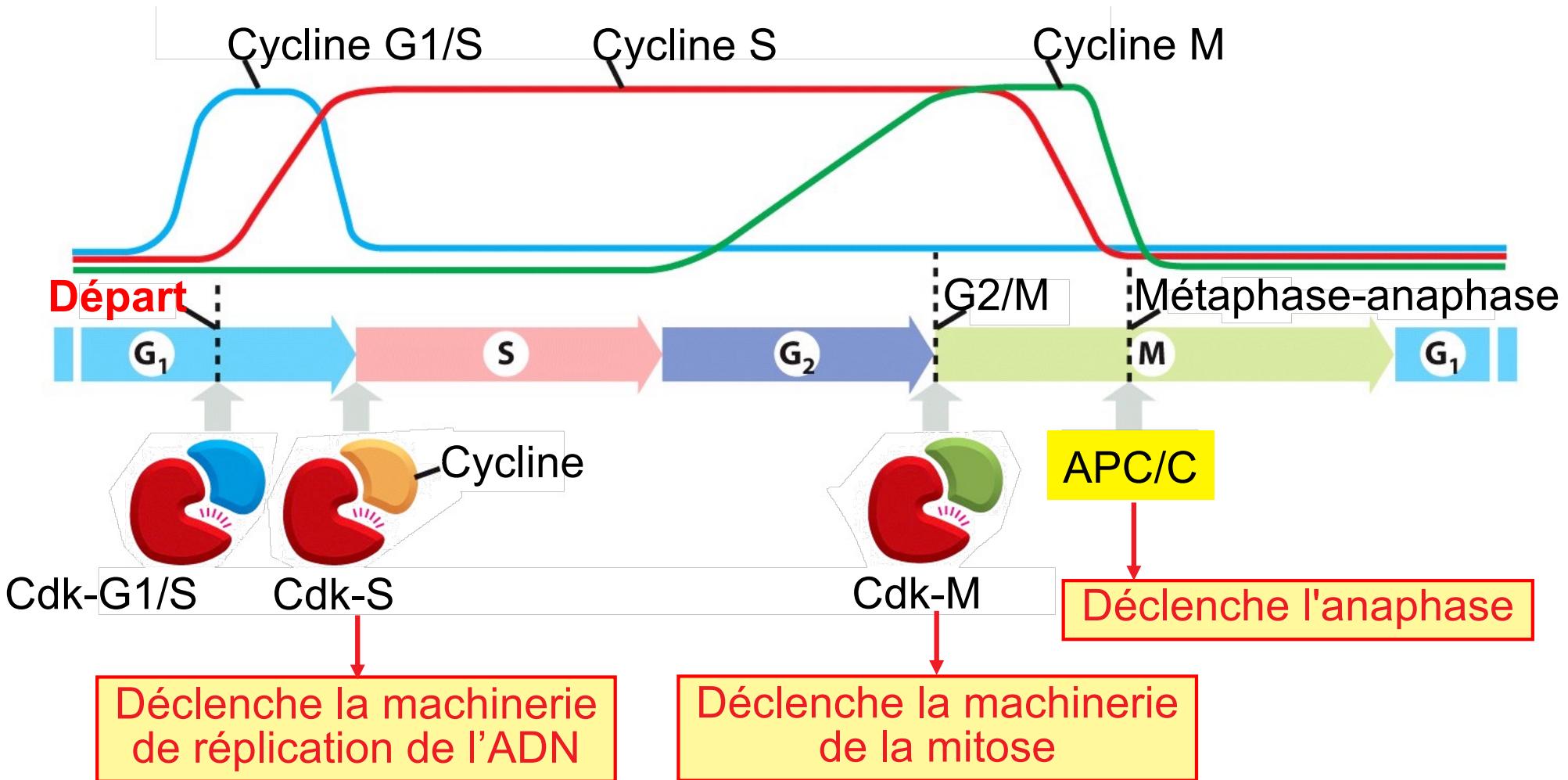
- 1-Amorçage de la réplication une seule fois par cycle contrôlé par Cdk-S
- 2-Activation des complexes Cdk-M pour l'entrée en mitose
- 3-Réplication complète de l'ADN nécessaire à l'entrée en mitose
- 4-Préparation à la séparation des chromosomes répliqués par Cdk-M
 - Rupture de l'enveloppe par phosphorylation 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 = « Anaphase-Promoting Complex/Cyclosome »
complexe de promotion de l'anaphase (ligase de l'ubiquitine)



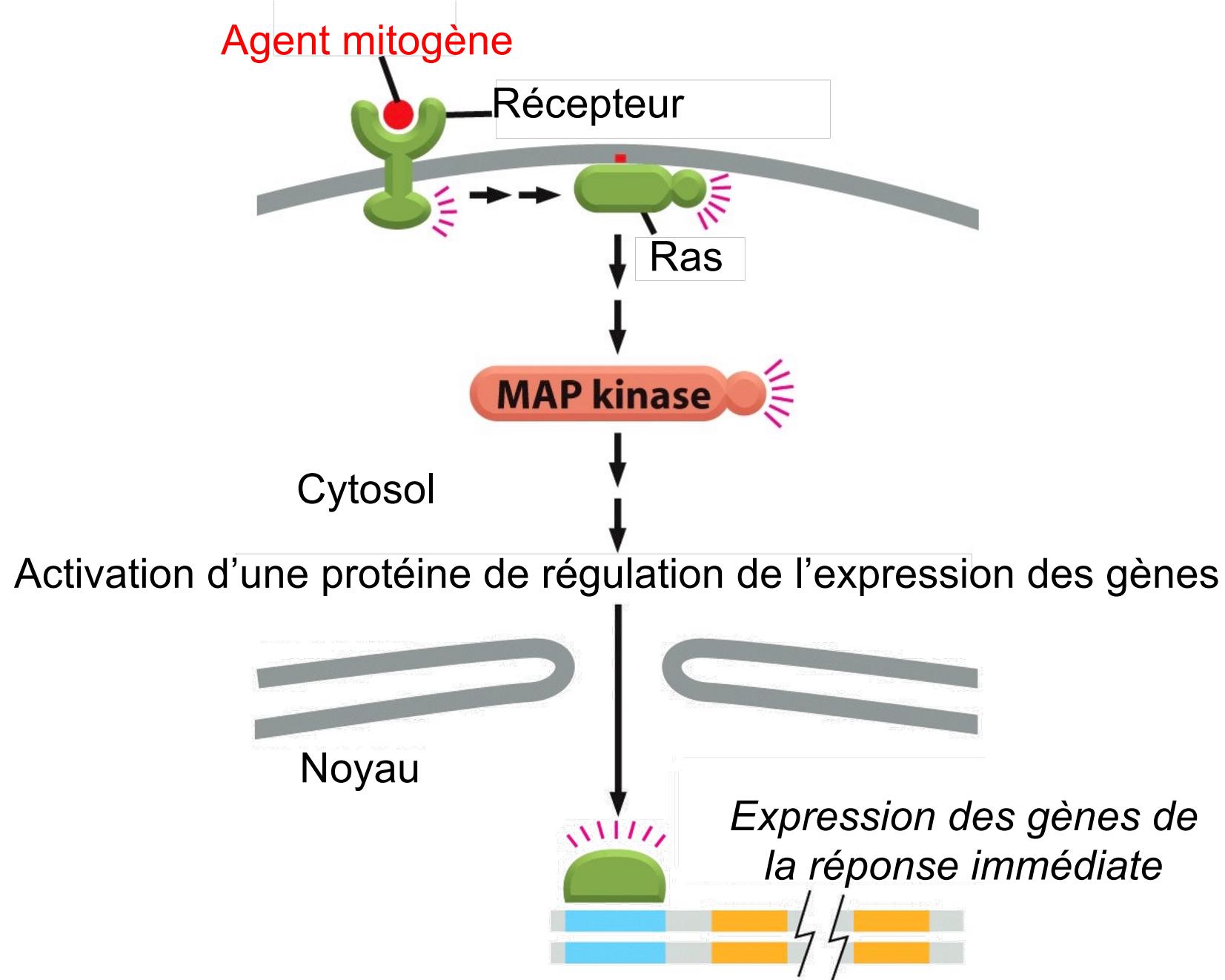
Régulation de la protéolyse de la cycline M par APC/C en fin de mitose



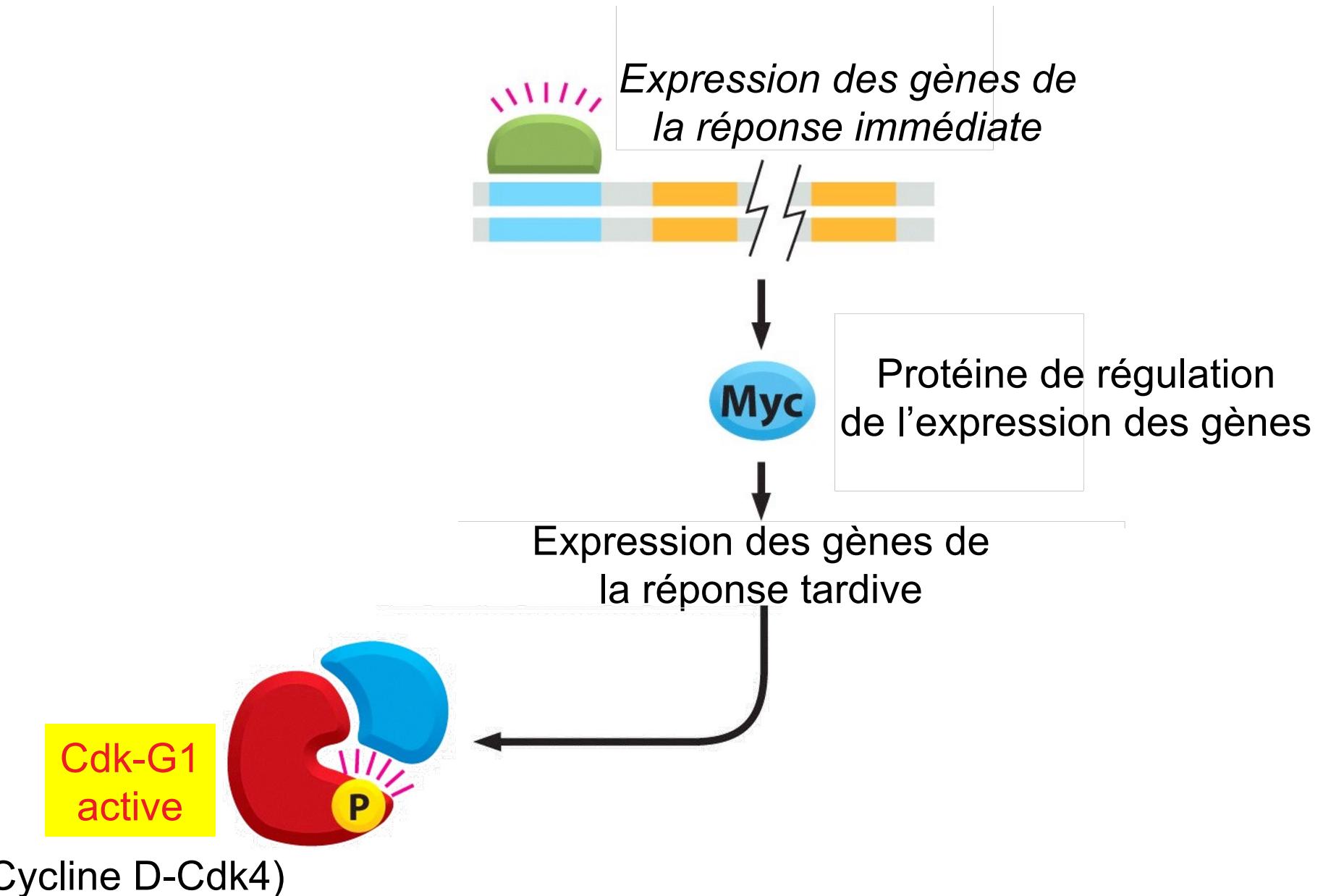


Complexes Cdk-cycline du système de contrôle du cycle de division de la cellule

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



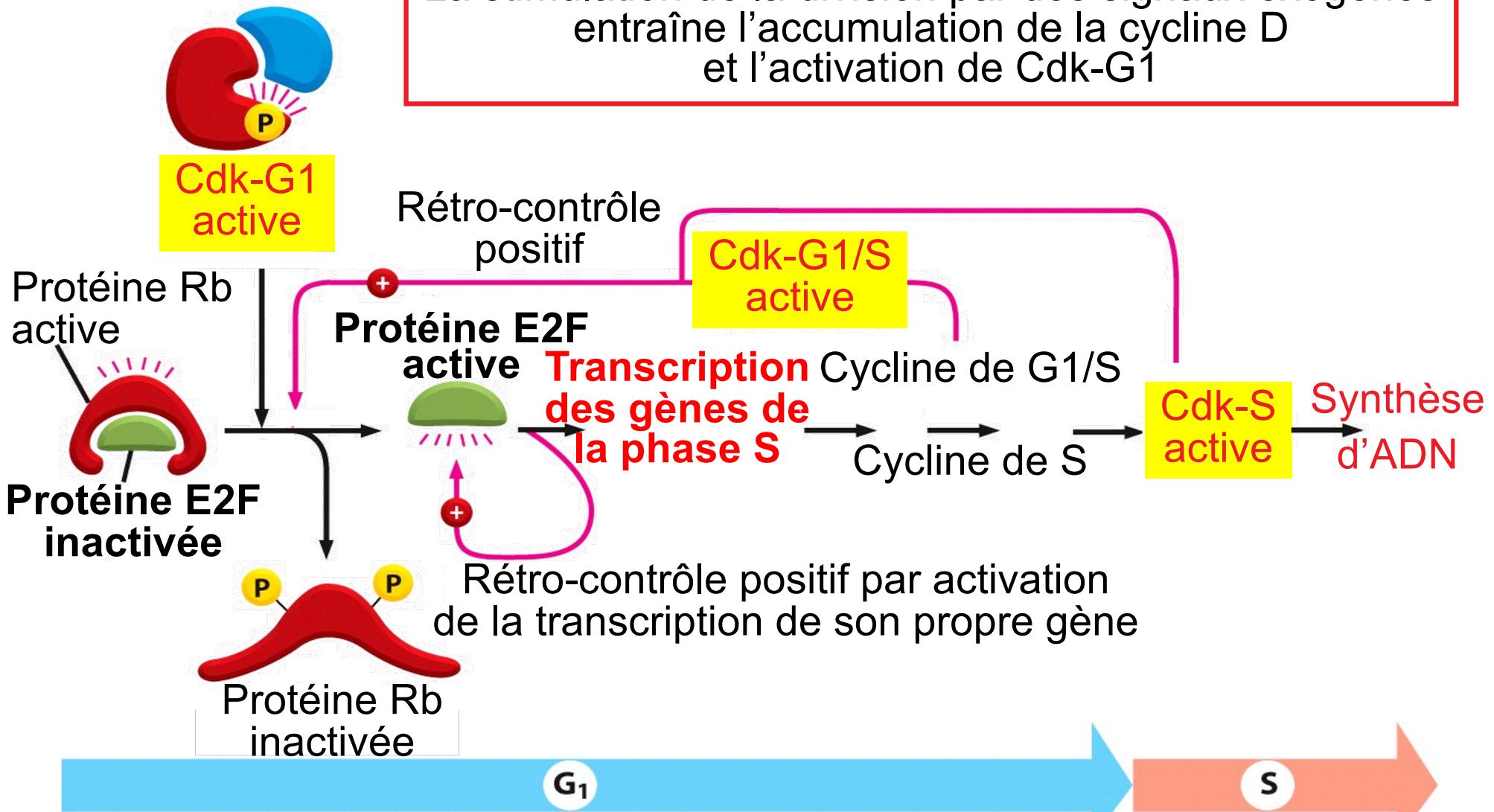
Mécanismes qui contrôlent l'entrée de la cellule dans le cycle de division et l'amorçage de la phase S dans les cellules animales

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



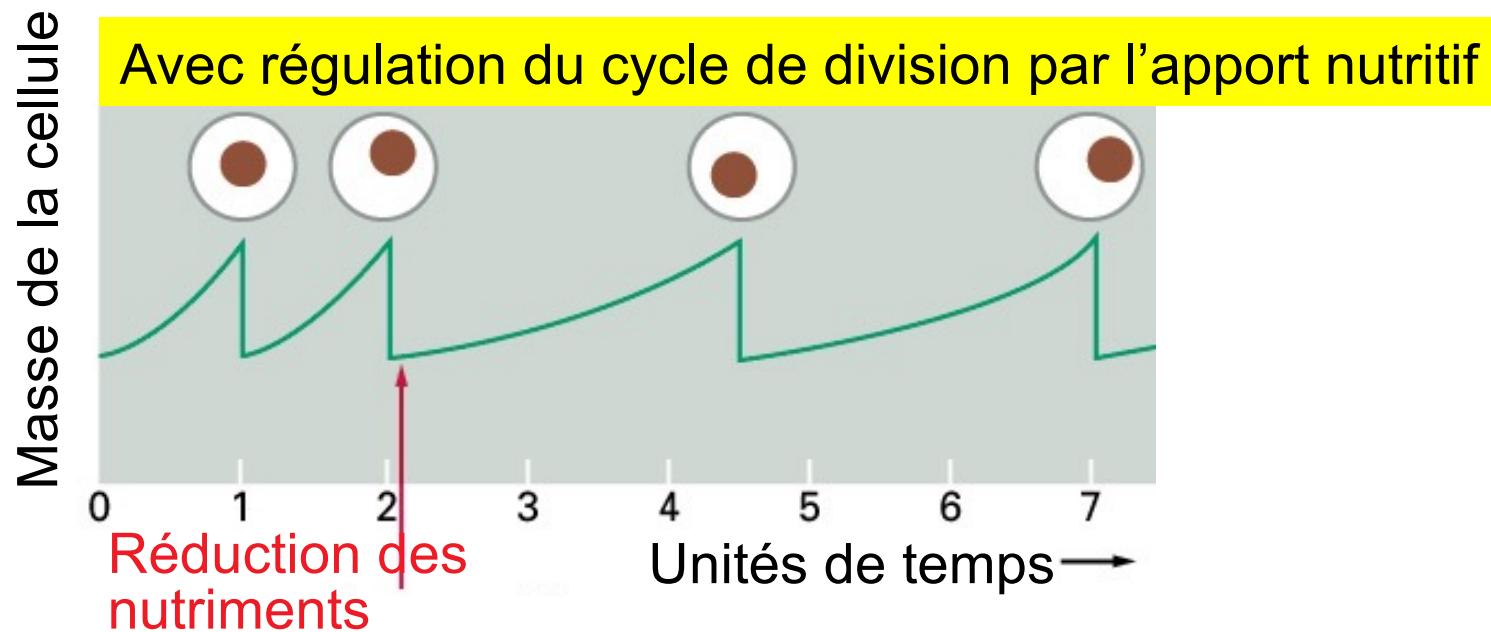
Rb = protéine du rétinoblastome

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

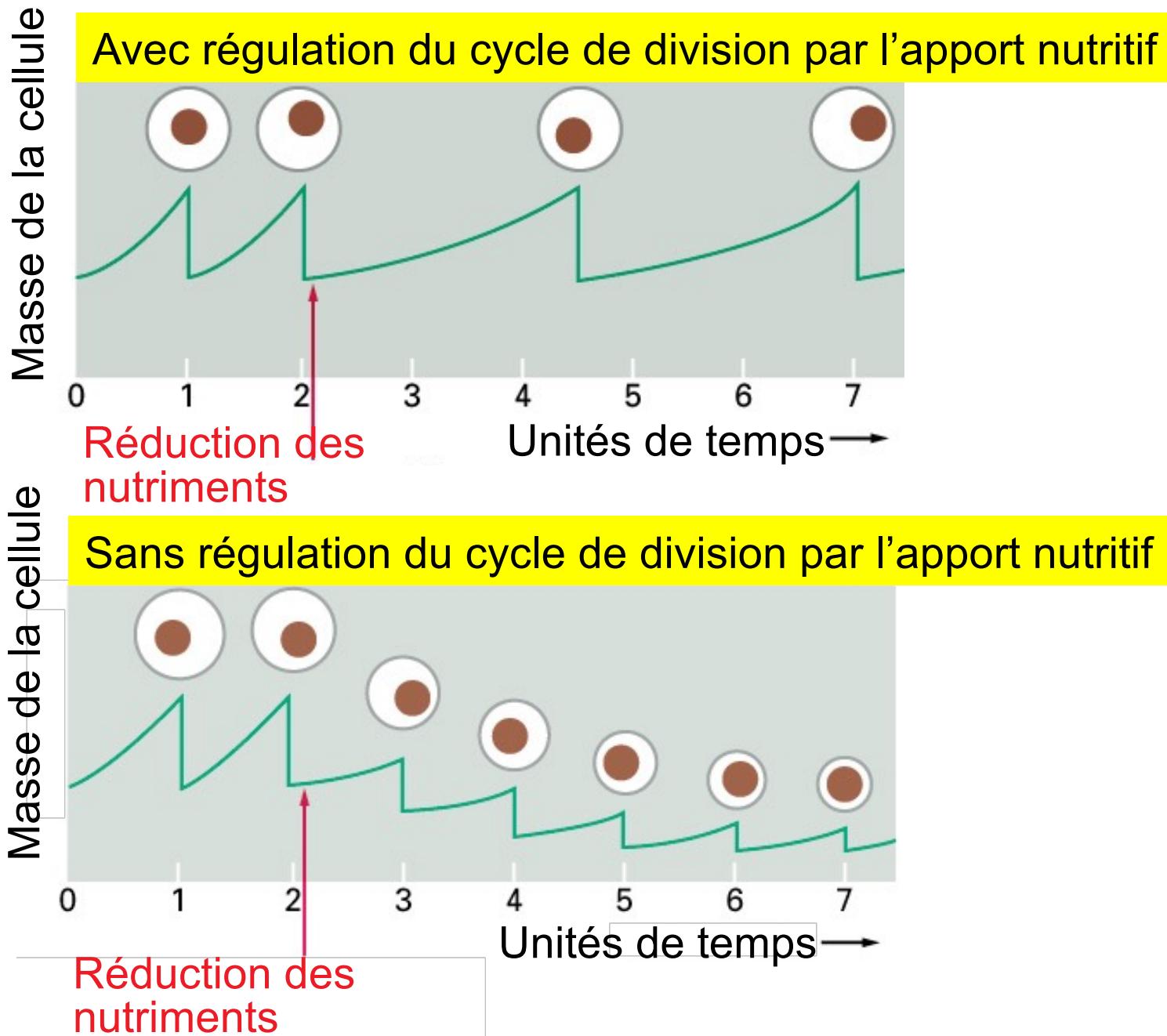
10-Coordination de la croissance et du cycle de division des cellules

Réduction des nutriments

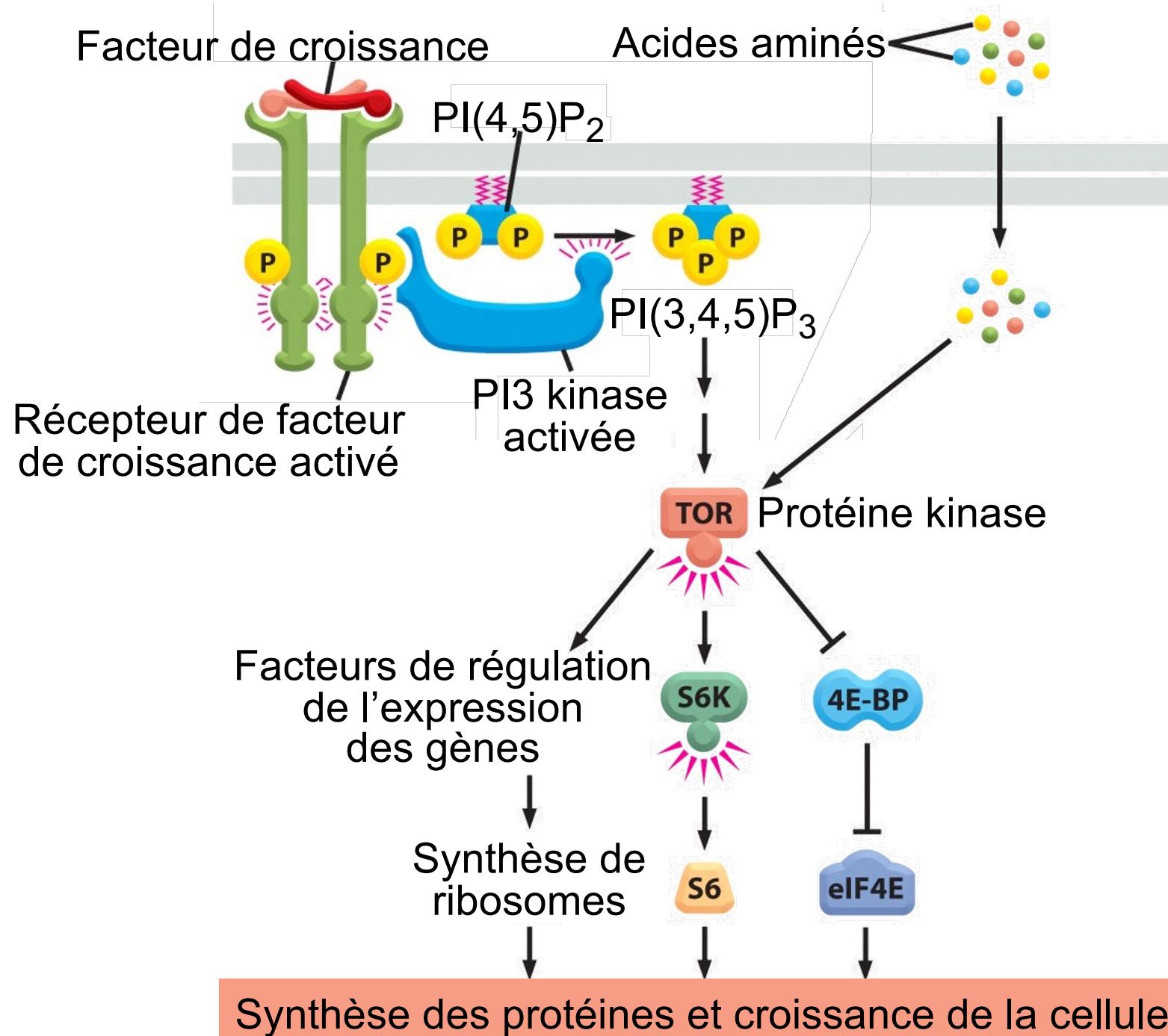


Contrôle de la taille des cellules par la régulation du cycle de division (levure)

Réduction des nutriments



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 : « Check point kinase »

Rayons X

ATM : « Ataxia-telangiectasia, mutated »

ATR : « ATM and Rad3-related »

ADN

ADN endommagé

Activation de la kinase ATM/ATR

Activation de la kinase Chk1/Chk2

Mdm2

Phosphorylation
de p53

p53

Ubiquitylation de p53
et dégradation par
le protéasome

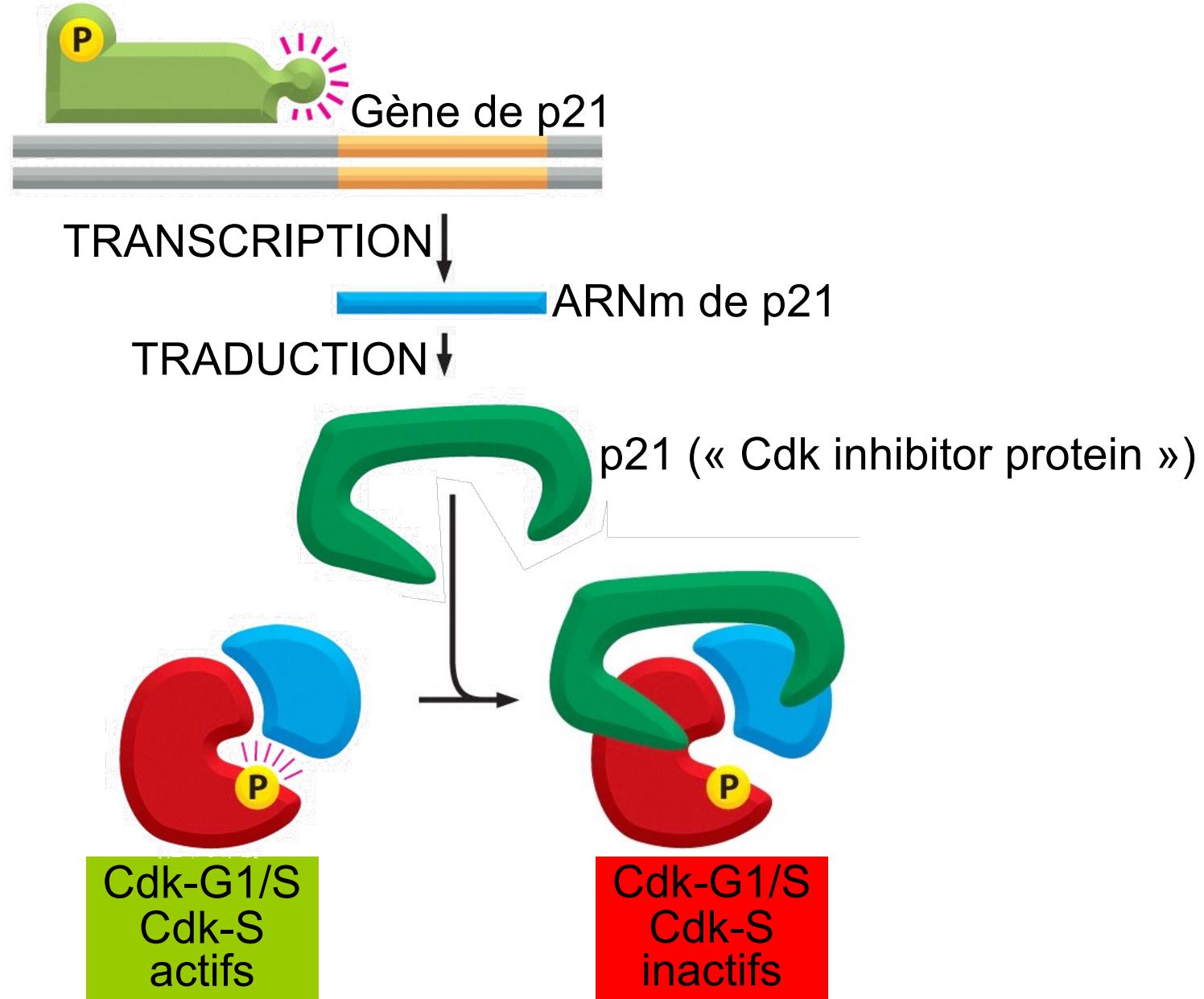
(Mdm2 : ligase de l'ubiquitine)

p53 activée
et stable

p53 activée associée
aux régions de régulation
du gène de p21 (CKI)

Gène de p21

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

Points de contrôle

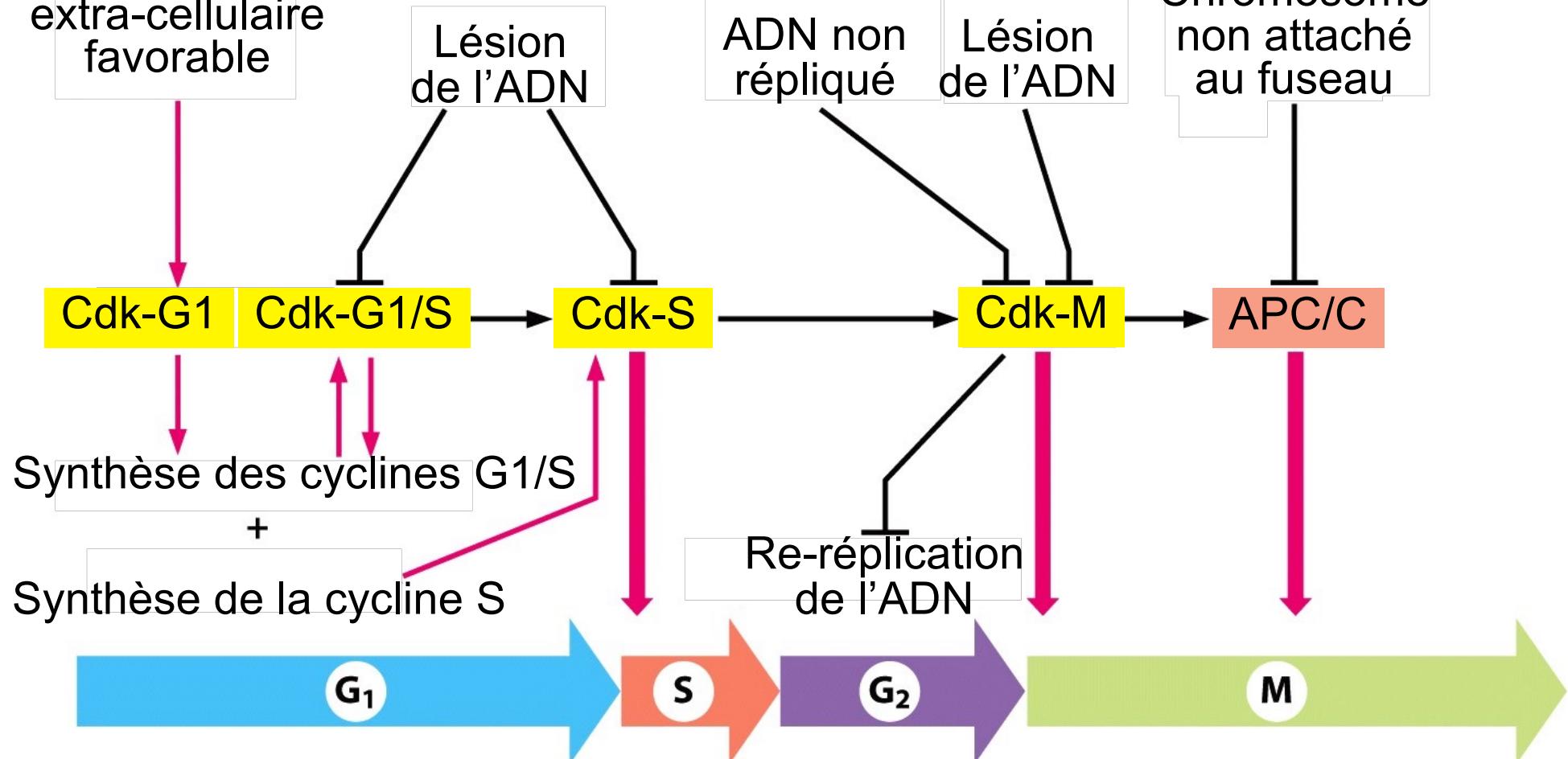
Environnement extra-cellulaire favorable

Lésion de l'ADN

ADN non répliqué

Lésion de l'ADN

Chromosome non attaché au fuseau



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

Vu au second semestre