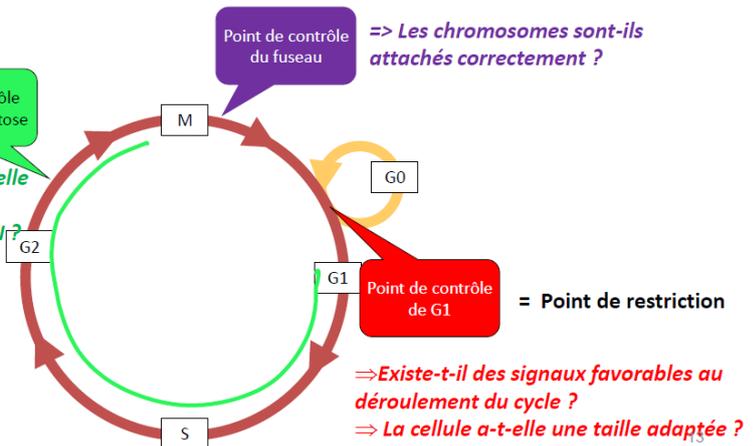
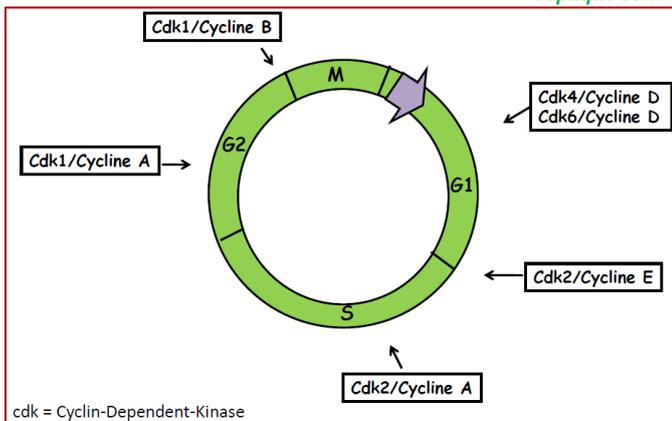


UE2 – Biologie Cellulaire : Cycle Cellulaire

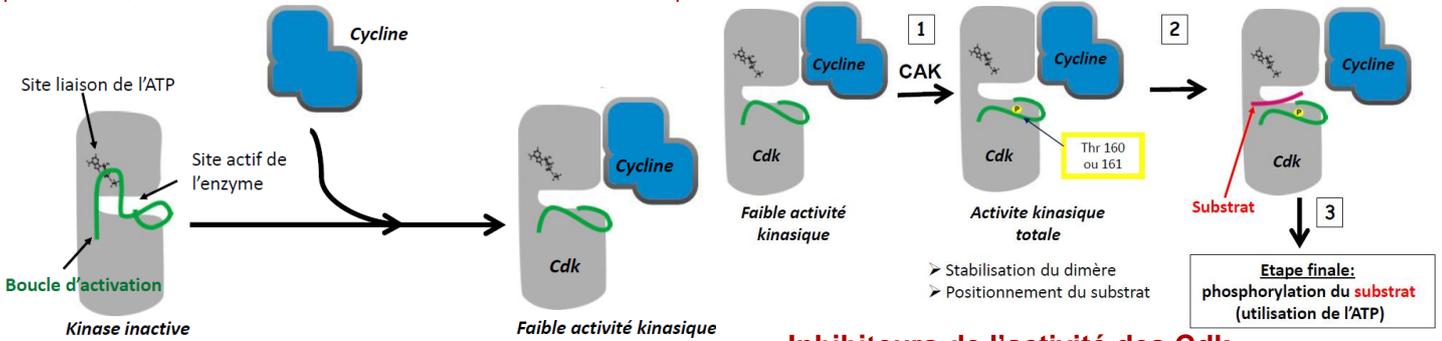
Méthodes d'étude : **autoradiographie** (thymidine), **immunohistochimie** (BrDU)

Coordination des différentes phases du cycle cellulaire
Contrôle moléculaire des phases



La **Cdk** est une **kinase**. Elle possède l'activité et **phosphoryle**. La protéine **cycline** **régule** l'activité de la Cdk.

Régulation de l'activité des complexes Cdk/cycline



Inhibiteurs de l'activité des Cdk

p27 inactive Cdk2/CyclineE
Phosphorylations inhibitrices et déphosphorylations activatrices

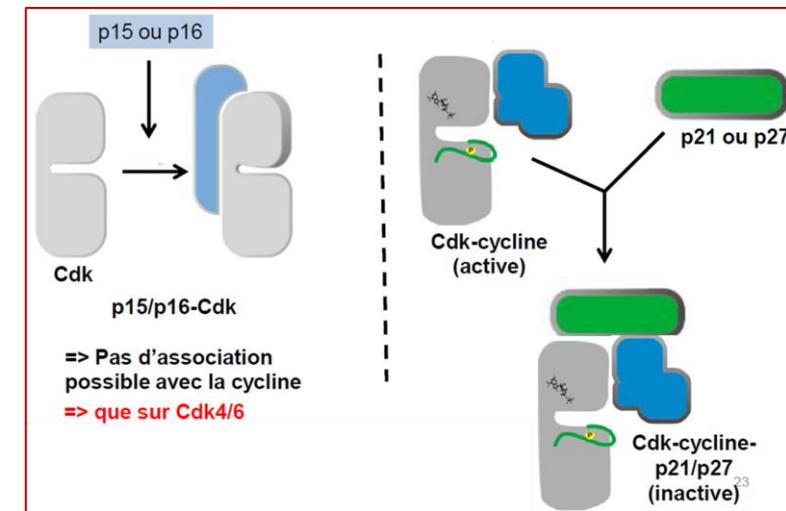
Phosphorylations inhibitrices par **Wee 1, Myt 1**

Déphosphorylations activatrices par **Cdc25**
 En prophase, P de cdk1/cyclineB entraîne son **accumulation dans le noyau** => phosphorylation des substrats cibles

Phases du cycle

G1

Phase de **croissance**, **reconstitution** des réserves, de **décision**, de **préparation**
Vérification de ADN, **taille** de la cellule
Dépendance vis-à-vis de contacts cellulaires, **facteurs mitogènes**

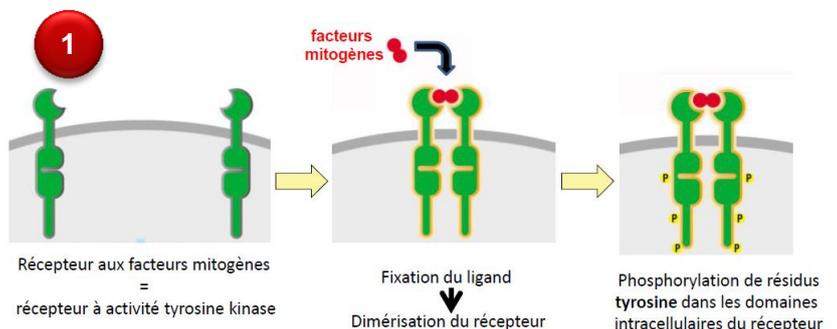


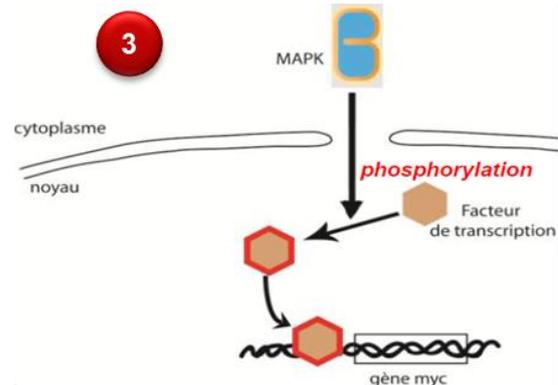
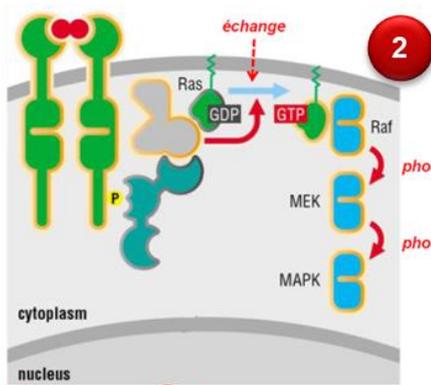
Taille influence : plus une cellule est **grande** et plus G1 sera **rapide**

Dépendance des facteurs extérieurs :

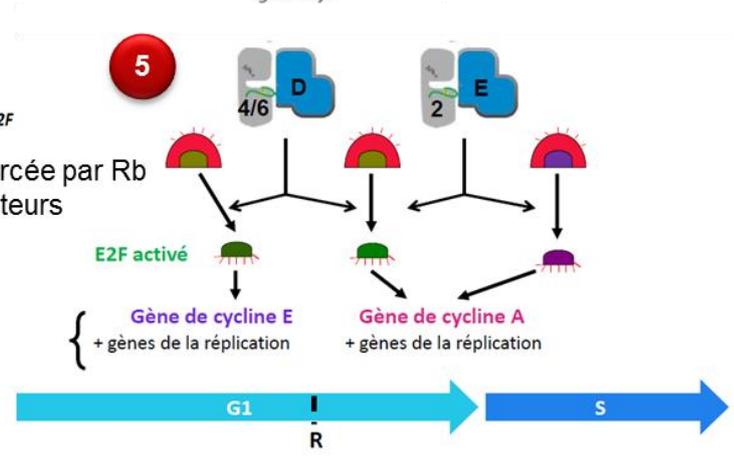
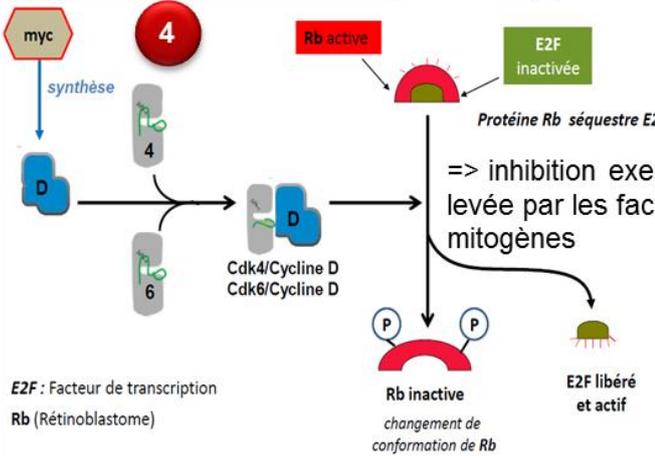
- Si **facteurs mitogènes** : passage du point de restriction, entrée de façon **irréversible** dans le cycle
- Point **R** : transition critique de dépendance vis-à-vis des facteurs à un état **d'indépendance**
- Ensuite déroulement du cycle dépend de **facteurs internes**

Mécanismes d'action des facteurs extérieurs :





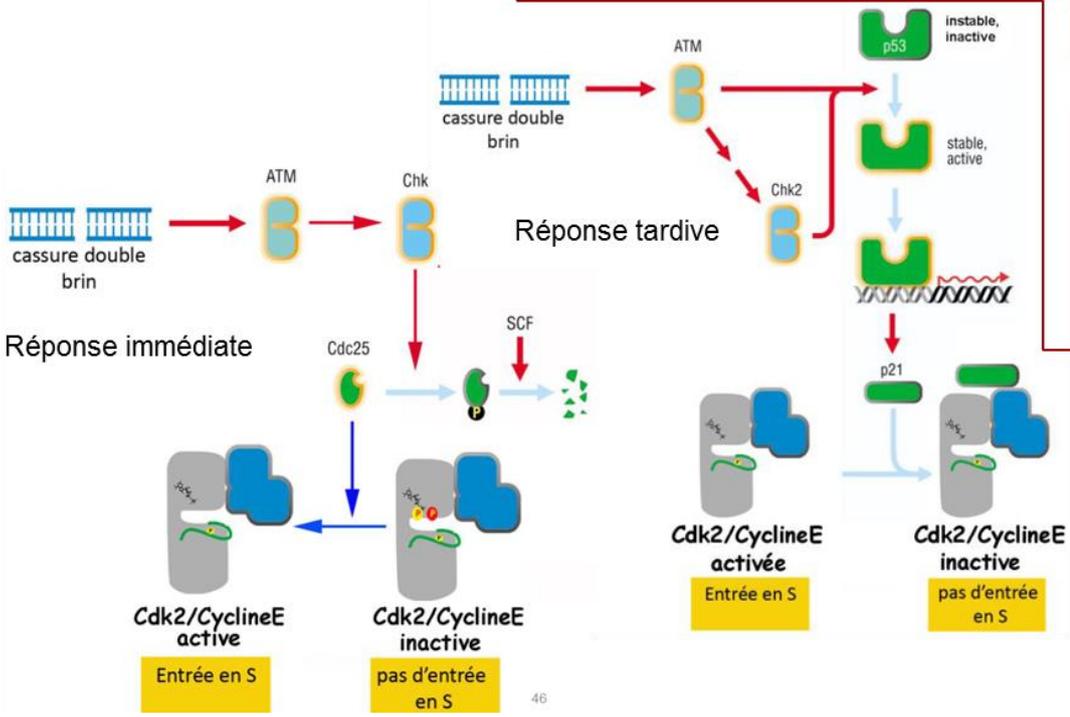
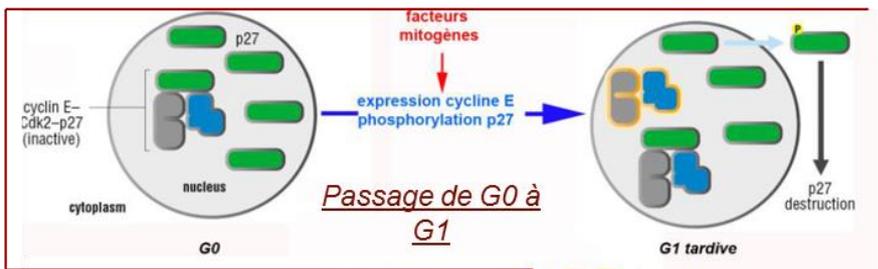
Myc = facteur de transcription : active expression de gènes (Cycline D, E2F, cdc25A, p21/p27), inactive expression de gènes (p15)



E2F : Facteur de transcription
Rb (Rétinoblastome)

Destruction de p27 via SCF
Autres événements de G1

- Croissance de la cellule
- Vérification de l'ADN
- Mise en place de la cohésine
- 1^{ère} séparation des centrosomes



Cancer

Facteurs mitogènes sur-expimés ou mutations sur protéines effectrices => **MEK et MAPK** suractivés

Phase S

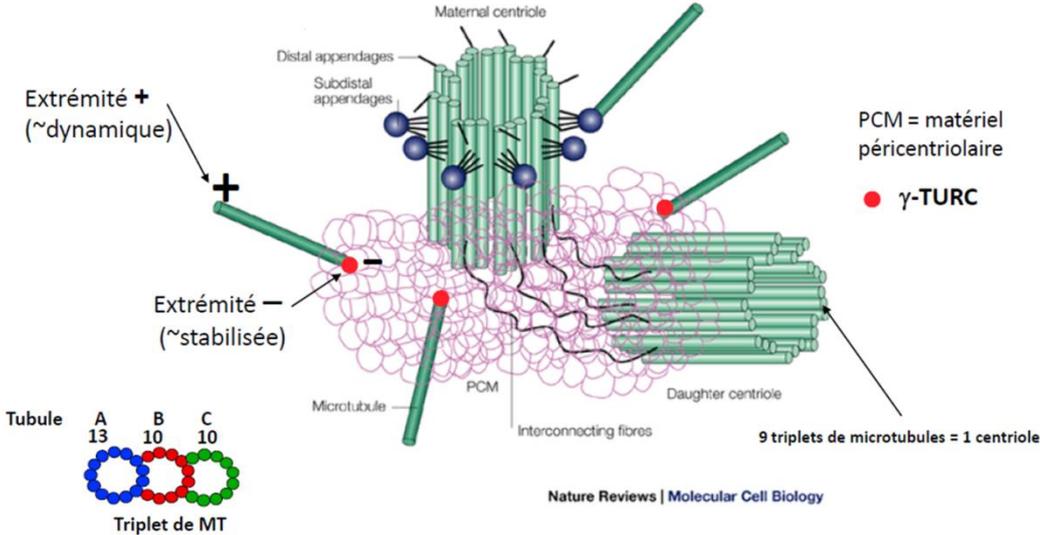
Phosphorylation de la cycline E (par **cdk2/cyclineA**) => ubiquitination par SCF => destruction par protéasome

Réplication de ADN : cdk2/cycline A agit sur la formation du **complexe de pré-amorçage** et amorçage

Cohésine

↔ Complexe de **protéines** (Smc3/Smc1/Scc1/Scc3) formant un **anneau**. Elle est chargée sur la fibre chromatiniennne en **G1** grâce à un complexe **Scc2/4**.

Cycle centriolaire



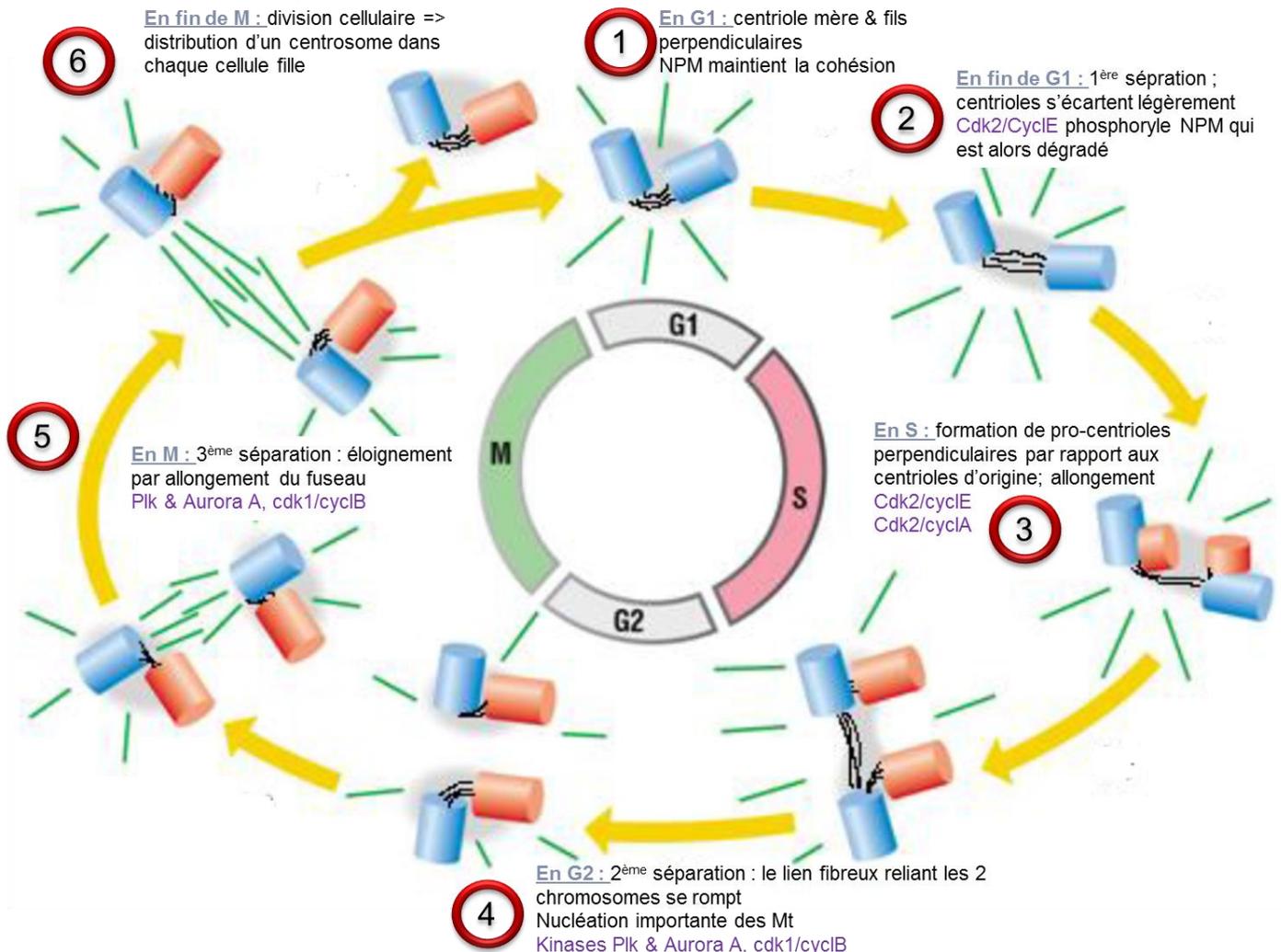
La γ -tubuline fait partie d'un complexe de protéines (γ -TuRC) qui permet l'**ancrage** des MTs. Ce complexe est recruté **avant** la mitose (régulé par les kinases **Plk** et **Aurora A**)

En interphase, le centrosome permet la **nucléation** des MT et **organise** la forme et la polarité de la cellule.

En mitose, il forme les **2 pôles du fuseau mitotique** et

Centrosome = 2 centrioles + matériel péri-centriolaire

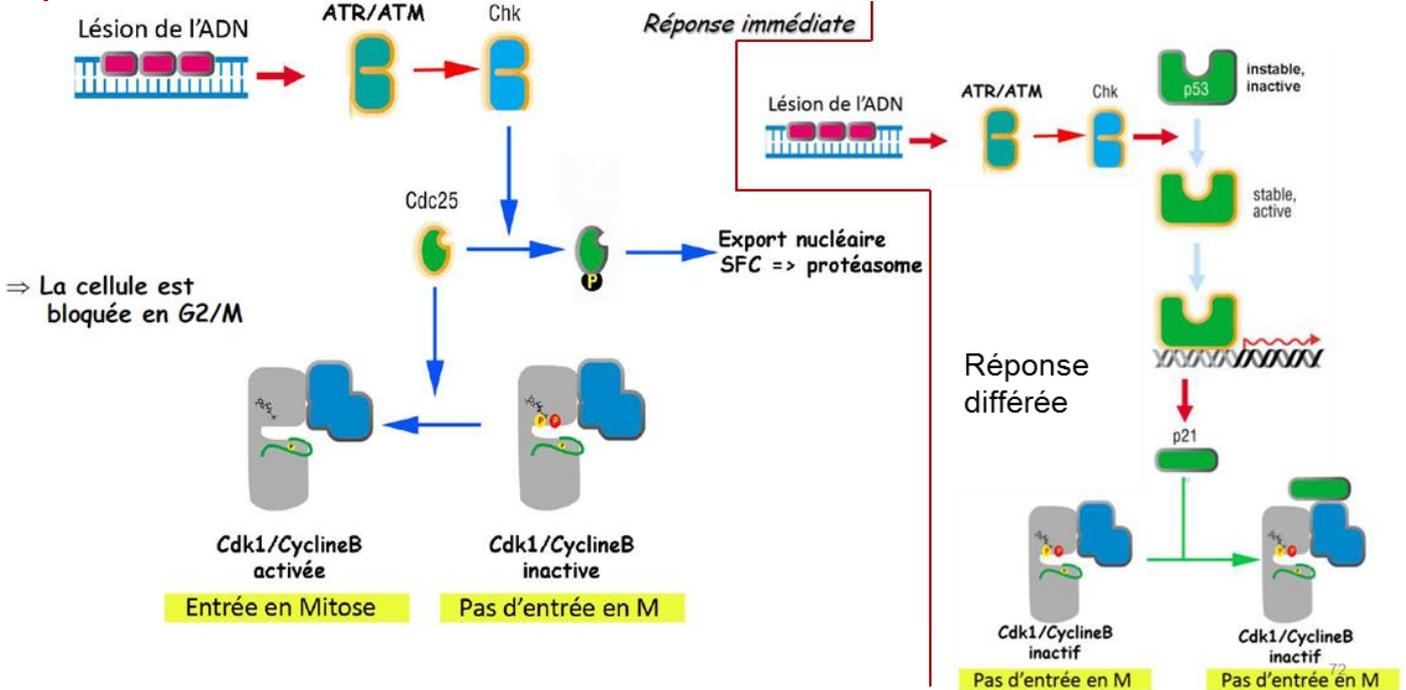
assure son assemblage.



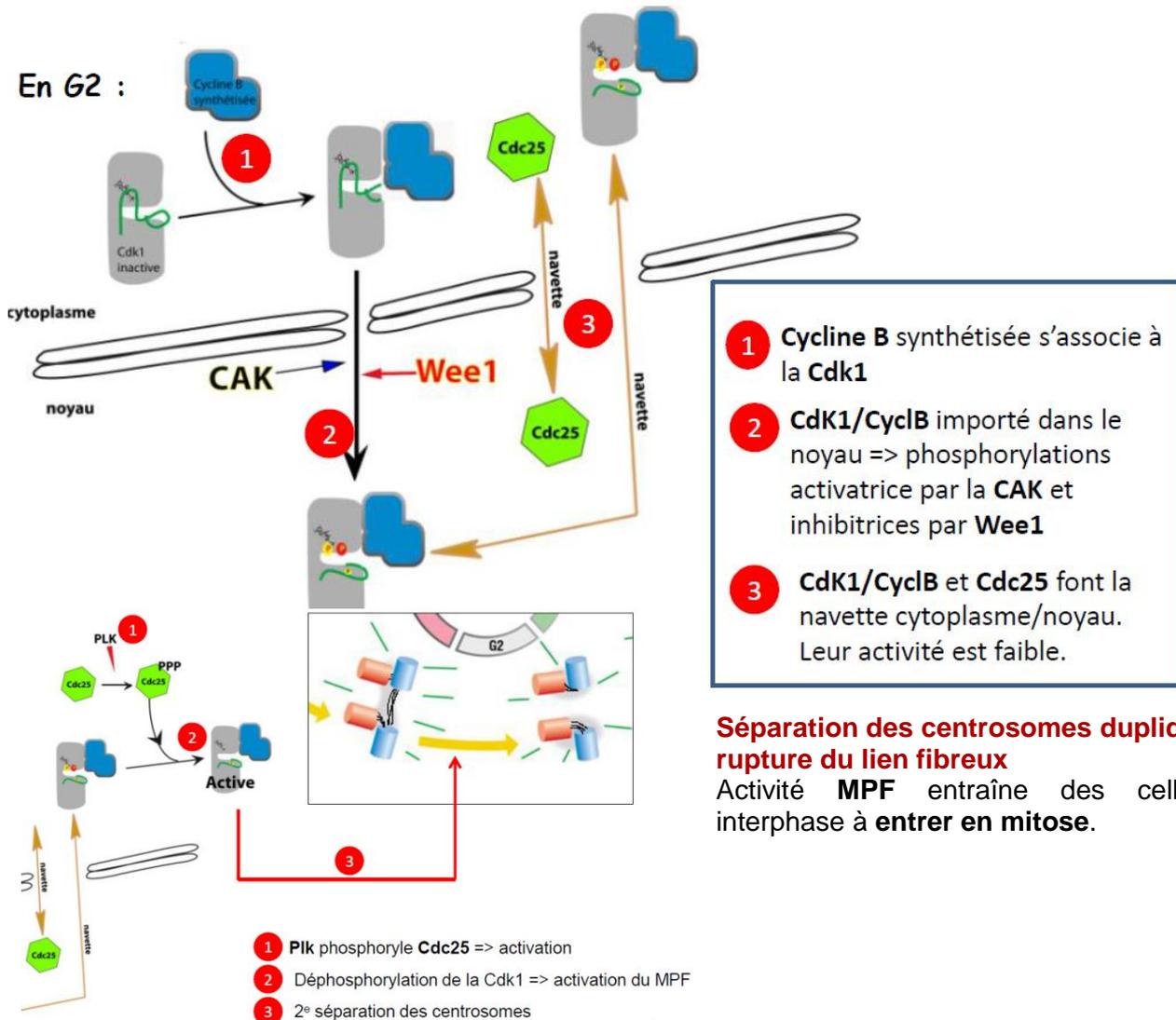
G2

- Début de **condensation** de la chromatine
- **Vérification** de l'état de ADN
- **Préparation** de activation de la **Cdk1/cyclinB**
- **Séparation** des centrosomes dupliqués par rupture du lien fibreux

Réponse aux lésions de ADN



Préparation de l'activation de Cdk/cycline B

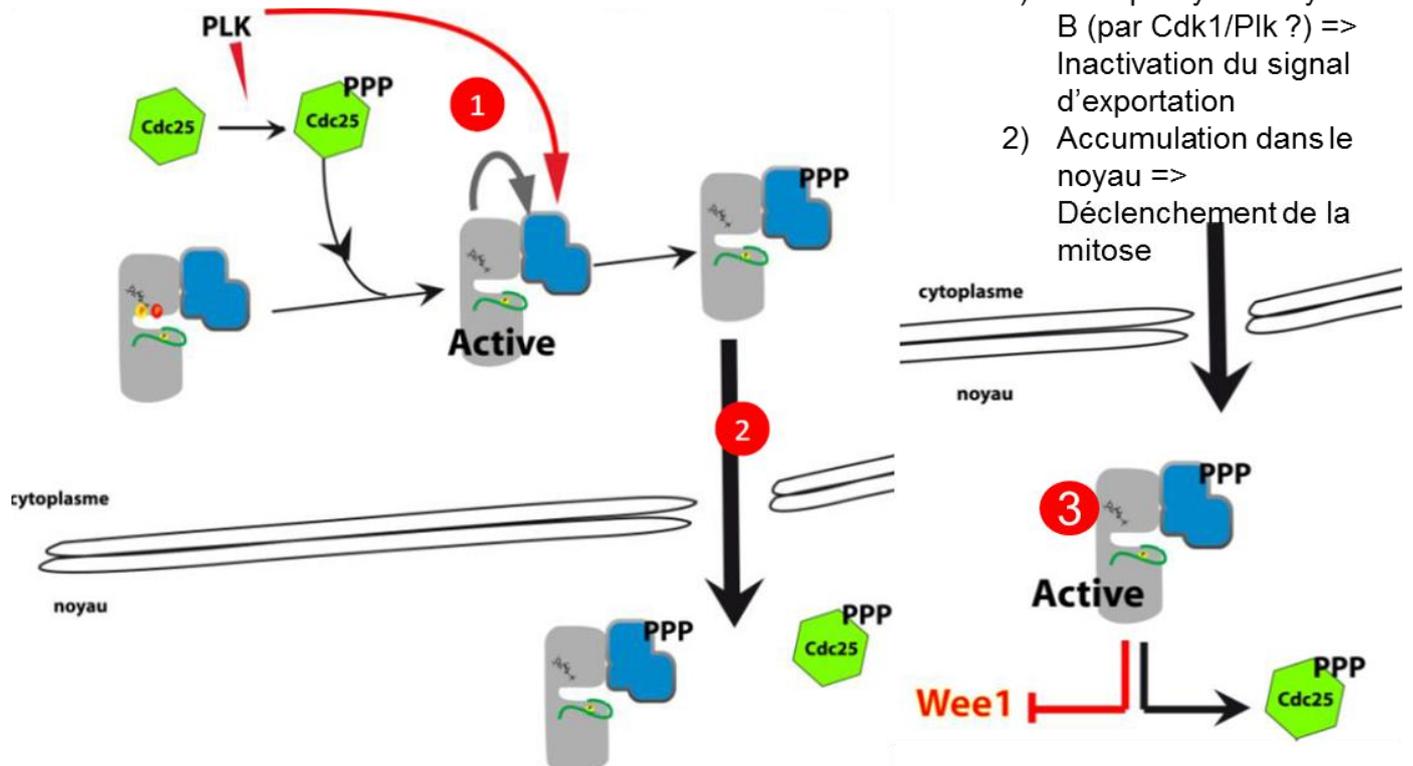


Séparation des centrosomes dupliqués par rupture du lien fibreux
 Activité **MPF** entraîne des cellules en interphase à **entrer en mitose**.

La mitose

Prophase

Accumulation de Cdk1/Cycline B dans le noyau et auto-amplification



Condensation de la chromatine

- **H1 et H3** => augmentation de la compaction des nucléosomes
- **Condensine** => formation de boucles d'ADN
- **Topoisomérase** => condensation d'ADN +ATP + Aurora A + cdk1/cyclB

La **condensine** (même famille que cohésine), composée de **5** sous-unités, forme un anneau enserrant boucles de compaction de la **même** chromatide. La **cohésine** (4 sous-unités) enserre les **2 chromatides**.

Compaction de l'ADN : cohésine + condensine + topoisomérase

Mise en place du kinétochore

⇔ Ensemble de protéines (~90) s'organisant **sur le centromère** (2 plaques)

Formation du fuseau mitotique

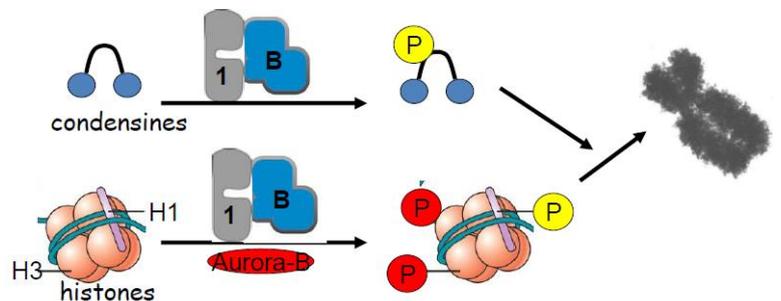
- **Destruction** du réseau microtubulaire interphasique, contrôlé par cdk1/cyclB

- **Dépolymérisation augmentée** (protéines de catastrophe)
- Polymérisation diminuée
- Proté associées aux MT stabilisantes **inactives**
- Proté associées aux MT déstabilisantes **actives**

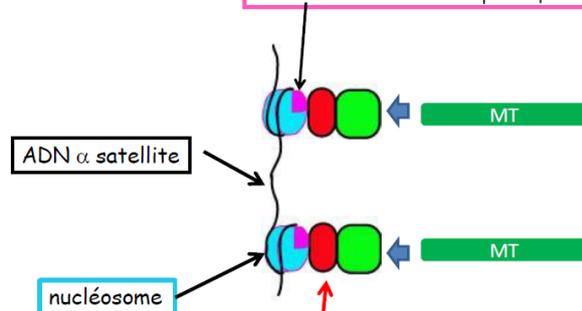
- **Séparation** des centrosomes dupliqués

- **Dynéines** : protéines motrices ancrées au cortex cellulaire et à l'enveloppe nucléaire ; marche vers le pôle - du MT
- **Kinésine-14** : protéine motrice pontant 2 MT n provenance des 2 centrosomes, qui se déplace vers pôle - de MT. Le MT opposé tend à se rapprocher du 2^e centrosome

- **Structurer** le fuseau



CENP-H3 = Histone H3 spécifique du centromère



Plaque interne

- ❖ Protéines constitutives (tout le long du cycle)
- ❖ Protéines passagères (en G2)

Prométaphase

Rupture de l'enveloppe nucléaire

- **Phosphorylation** des protéines du pore nucléaire (MPF ?)
- **Déplacement** de la dynéine sur envlp nucléaire => tension sur envp
- Phosphorylation des **lamines A/C** par **MPF** => désorganisation des FI
- Désorganisation des **lamines** => fragilisation de envp nucléaire

➔ 2 conséquences :

- MT rentrent en **contact** avec les chromosomes
- **Fuseau se stabilise** par l'apport de facteurs d'origine nucléaire

- Enveloppe nucléaire **disparaît**
- **Fuseau mitotique** est formé : il est alors dans espace nucléaire
- Chromosomes sont **captés** par MT du fuseau

Réorganisation du Golgi et du réticulum endoplasmique

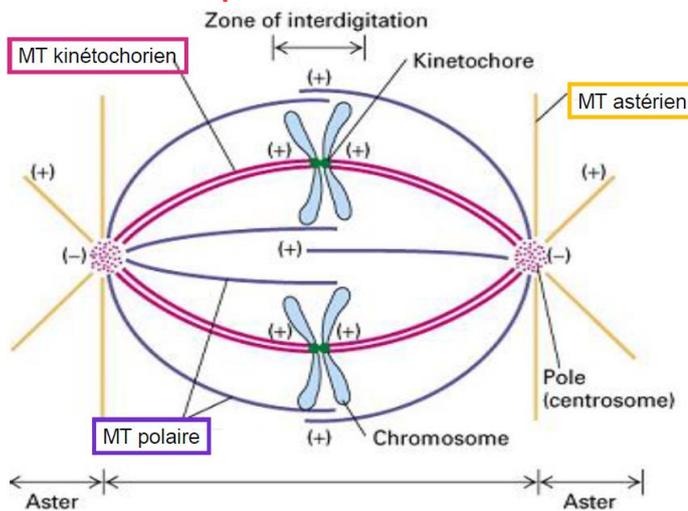
Cdk1/cyclineB2 et **PLK** => Phosphorylation des protéines responsables de l'empilement des sacs → dissociation des sacs en tubules → formation de **vésicules**

Pénétration des MT dans l'espace nucléaire

Capture des chromosomes par les MT du fuseau

Centrage et allongement du fuseau

Fuseau mitotique



Métaphase

Attachement bipolaire des chromosomes

Tous les chromosomes sont attachés de façon **bipolaire** = **plaque métaphasique**.

Aurora B participe à l'appariement bipolaire des kinetochores

Formation de la plaque métaphasique

Anaphase

Séparation des chromatides sœurs

Inactivation par **clivage** de la cohésine qui maintient associées les **chromatides sœurs**

Mise en place de forces de traction permettant de tirer les chromosomes vers les **pôles opposés**

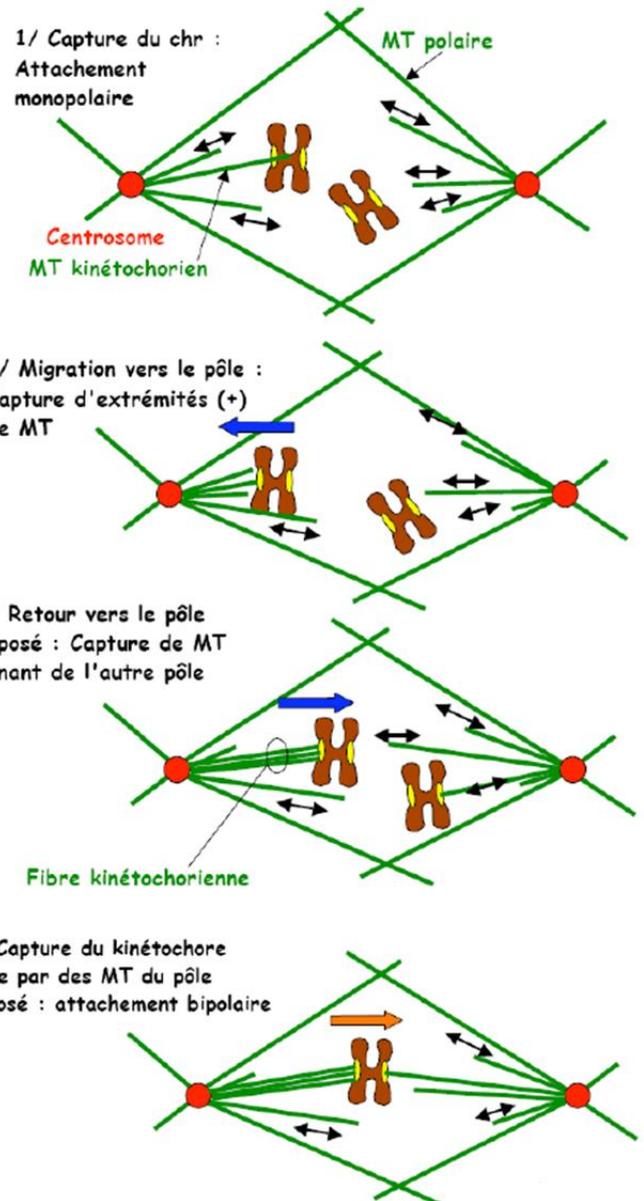
=> anaphase déclenchée seulement lorsque **tous** les chromosomes sont alignés sur la plaque métaphasique

Départ de la cohésine :

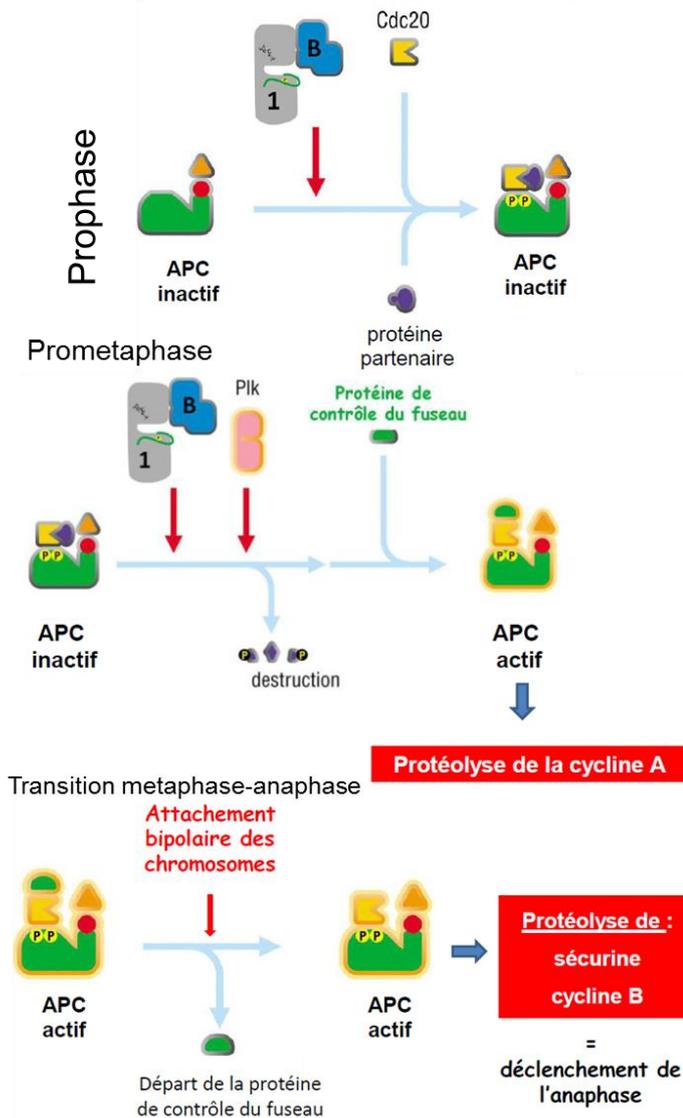
1. **Phosphorylation par la Plk** => départ de la cohésine sur les bras des chromatides (transition prophase-métaphase)
2. **Clivage par la séparase** => départ au niveau du kinétochore (transition métaphase-anaphase)

Montée des K-fils vers les pôles

Levée du point de contrôle du fuseau



Activation de APC



Mise en place de forces de traction

Anaphase A :

- MT kinétochoriens se dépolymérisent
- Longueur du fuseau constante

Anaphase B :

- Eloignement des centrosomes
- Allongement du fuseau
- Déplacement des protéines moteurs formant les ponts entre les MT polaires permettant le glissement des MT qui se chevauchent
- Déplacement de la dynéine (-) qui ancre les MT astériens à la membrane plasmique et dépolymérisation au fur et à mesure de ces MT

=> allongement du fuseau

Inactivation du MPF / cdk1/cycline B

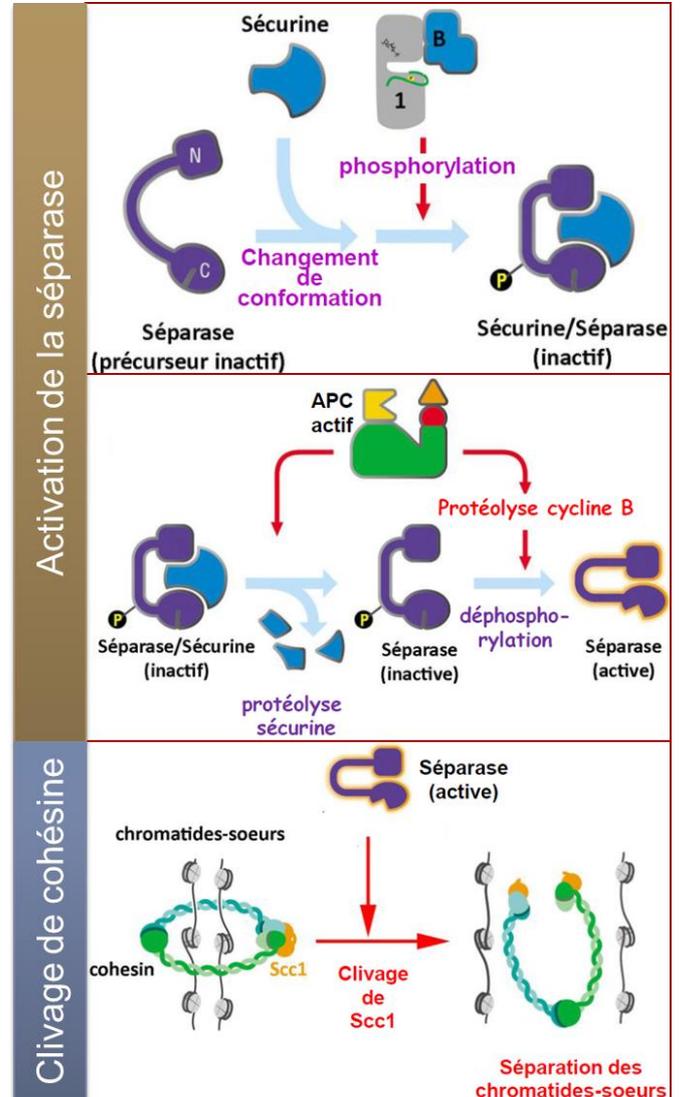
Télophase et cytotélorèse

- Arrivée de K fils aux pôles
 - Reformation de l'enveloppe nucléaire
 - Décondensation des K
 - Mise en place de l'anneau contractile
- => Séparation des 2 cytoplasmes
- Reconstitution du noyau

Ubiquitine la cycline A, cycline B et la sécurine mais à étapes différentes.

Tant que **TOUS** les chromosomes ne sont pas attachés correctement, **APC ne peut pas ubiquitiner la sécurine et la cycline B** => il existe un signal **inhibiteur** au niveau des kinétochores « mal attachés ».

Inactivation de la cohésine



Reformation du réseau de MT

Cytodiérèse : séparation des 2 ϕ par division du cytoplasme

Anneau contractile : actine+myosine

Phosphorylation inhibitrice de la MLC par le MPF

Déphosphorylation de la myosine permet le contact avec l'actine => **sécurité**

Fin de la cytotélorèse :

- MT **polaires** sont resserrés au **centre** de la cellule
- Seul un **pont cytoplasmique** relie les deux cellules filles (corps intermédiaires)
- **Rupture** de ce corps intermédiaire marque la **fin** de la division cellulaire