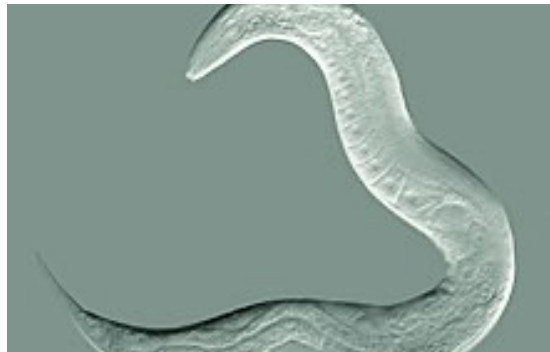


UE Biologie cellulaire et développement



Description :

<https://ecampus.paris-saclay.fr/course/view.php?id=58241#section-0>

- Cette unité d'enseignement (UE) pluridisciplinaire vise à former les étudiants dans les disciplines intégratives que sont la biologie cellulaire et la biologie du développement. L'accent est mis sur les aspects cellulaires du développement.
- Le contenu de l'UE se décline selon trois thèmes:

(i) Contribution des comportements cellulaires universels (division, différenciation, croissance/élongation + migration chez les animaux) au développement embryonnaire et post-embryonnaire.

(ii) Spécificités du développement végétal (stratégie d'adaptation à l'environnement et à ses contraintes).

(iii) Importance de la communication et des interactions entre cellules/tissus pour le développement harmonieux de l'organisme.



Objectifs d'apprentissage visés :

- <https://ecampus.paris-saclay.fr/mod/page/view.php?id=1052881>
- **OAV1** : Décrire la structure et l'organisation des cellules eucaryotes animales et végétales
- **OAV2** : Schématiser les différents modes de communication intercellulaire et leur impact sur l'activité biochimique, sur l'expression génique et sur l'organisation de la cellule cible (cytosquelette en particulier).
- **OAV3** : Décrire et schématiser les comportements cellulaires fondamentaux (division, différenciation, migration)
- **OAV4** : Décrire la formation/organisation et le devenir d'un nombre limité de structures embryonnaires ou post-embryonnaires
- **OAV5 (transversal)** : Savoir décrire et/ou mettre en œuvre différentes techniques d'analyse couramment utilisées en Biologie cellulaire et Développement
- **OAV6 (transversal)** : Analyser des expériences *in vitro* ou *in vivo* et modéliser une procédure ou un résultat

Organisation de l'UE

- 20h de cours (pas de poly de cours, cours et synthèses de cours disponibles sur e-campus)
 - Biologie cellulaire: Boris Bardot
 - Biologie du développement animal: Morgane Locker
 - Biologie du développement végétal: Marianne Delarue
- 15h de TD
- 10h de TP

Volume total: 45h

MC2C

- Première session
Examen terminal écrit: 0,6
Contrôle continu: 0,4 (Partiel, compte-rendu de TP, quizz et devoir à rendre)
- Deuxième session
Examen terminal écrit: 0,6
Contrôle continu: 0,4 (reconduit)

Responsable: Marianne Malartre (marianne.malartre@universite-paris-saclay.fr)

- Les modalités de travail, de contrôle continu et les MC2C sont précisées sur e-campus :

<https://ecampus.paris-saclay.fr/mod/page/view.php?id=1543476>

[://ecampus.paris-saclay.fr/mod/page/view.php?id=1543477](https://ecampus.paris-saclay.fr/mod/page/view.php?id=1543477)

Début des séances de TD la semaine du 15/01 (quizz sur ecampus à faire avant le TD1)

- Les polys de TD et de TP seront distribués en séance
- Absences: justificatif obligatoire à fournir au secrétariat, respectez les délais

TD et TP obligatoires (absence non justifiée = 0/20 pour le devoir concerné)



Biologie Cellulaire

Boris BARDOT

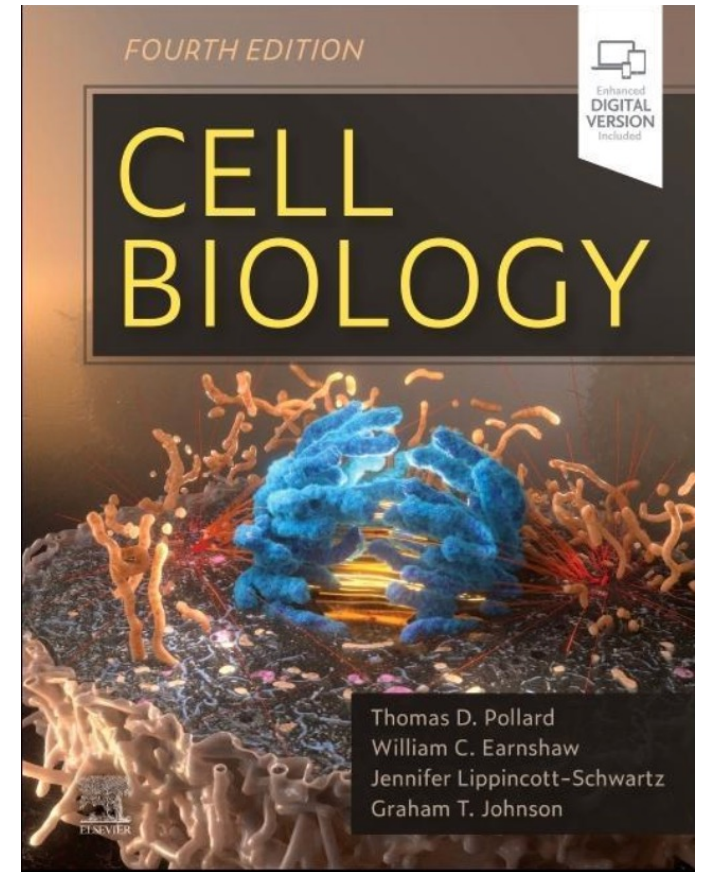
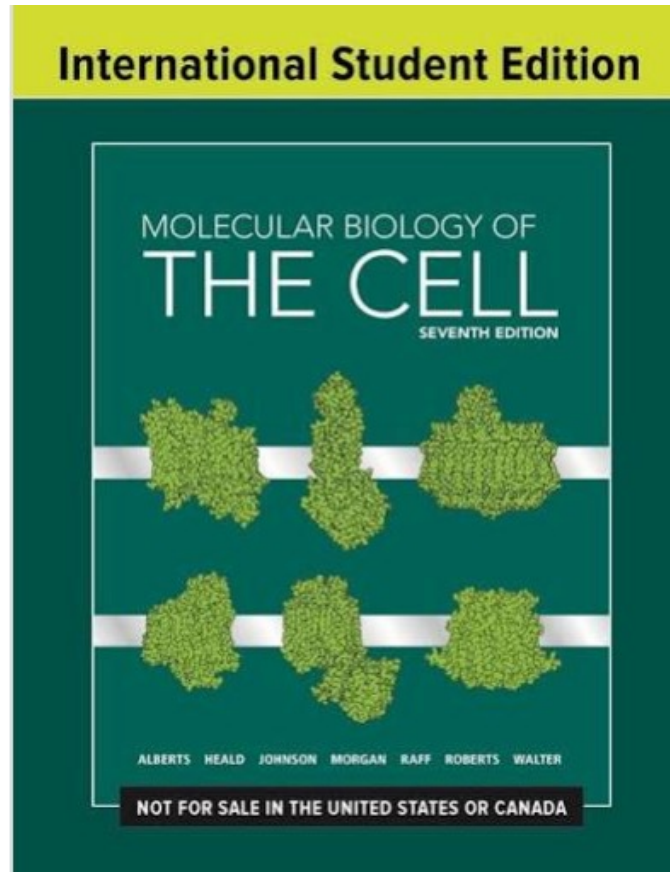
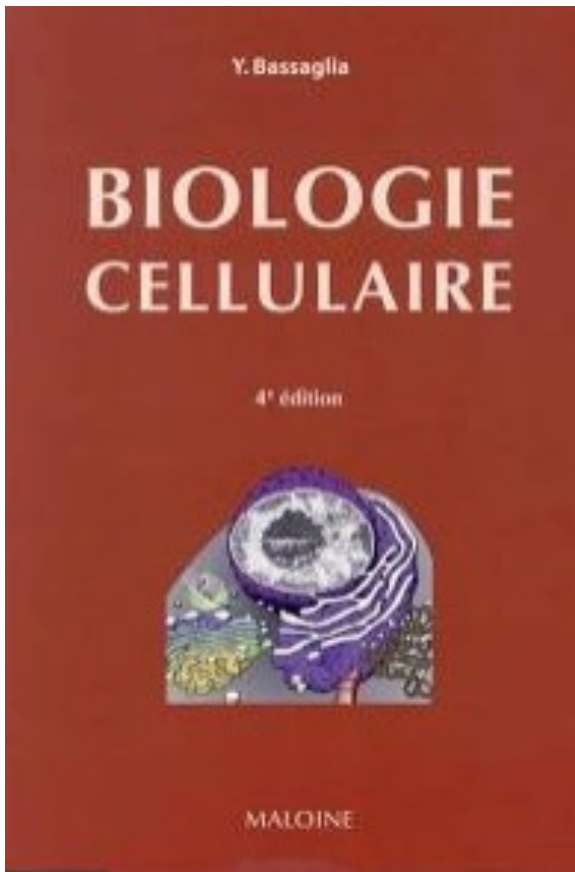
(boris.bardot@universite-paris-saclay.fr)

UMR3347/U1021

Signalisation, Radiobiologie et cancer

Institut Curie, Orsay





Lectures recommandées!

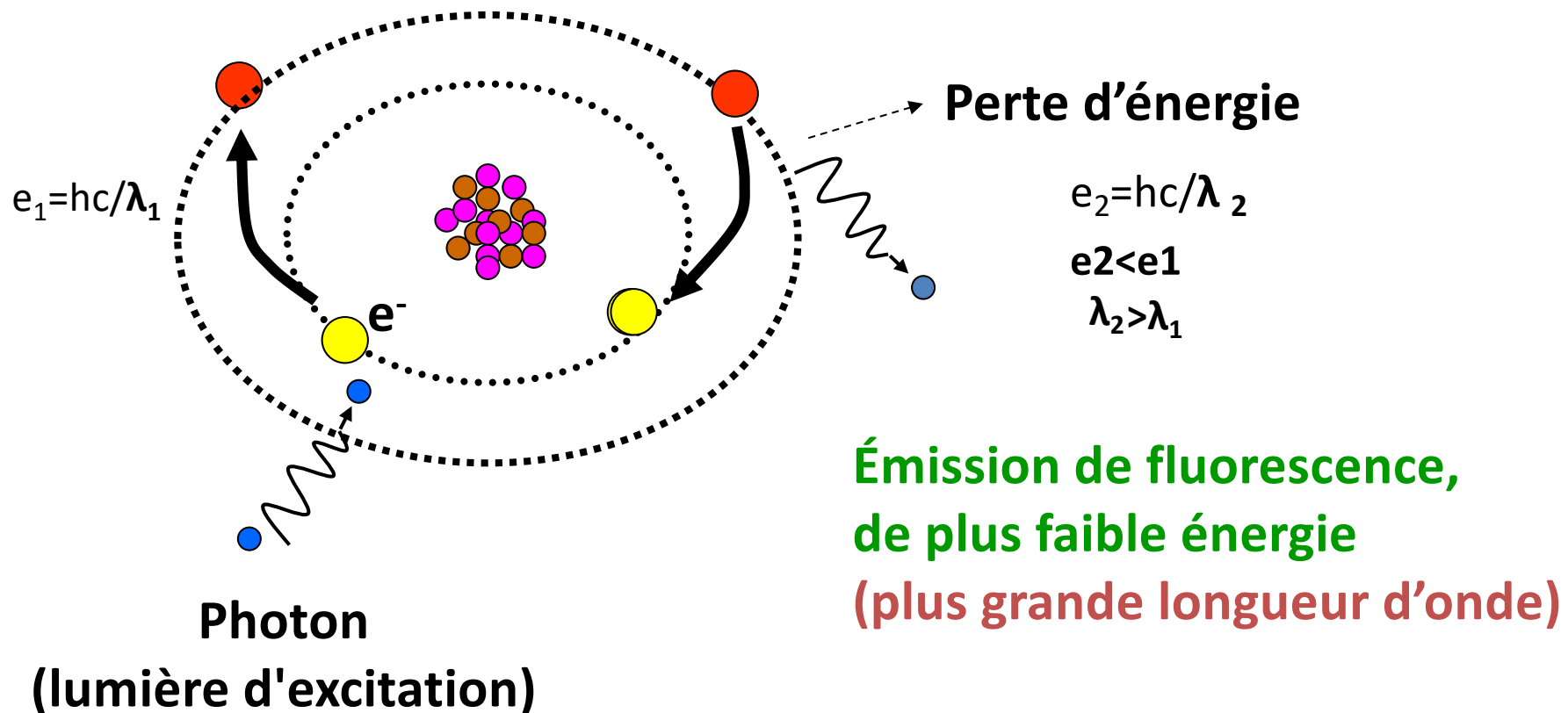
L'APPORT DE LA FLUORESCENCE EN BIOLOGIE

Qu'est-ce qu'une molécule fluorescente ?

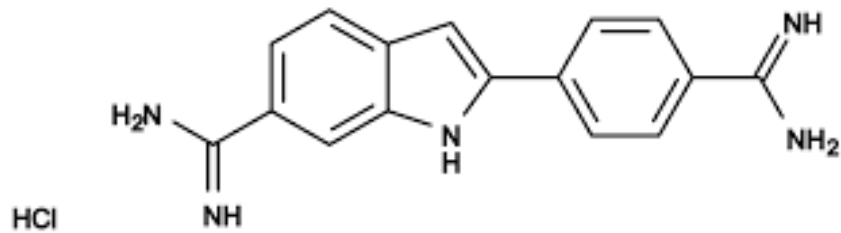
La fluorescence est caractérisée par des transitions électroniques entre un état singulet fondamental et l'état singulet excité.

La durée de vie moyenne de l'état excité est de l'ordre de 10^{-9} à 10^{-7} s

GFP : $\tau = 2,1$ ns

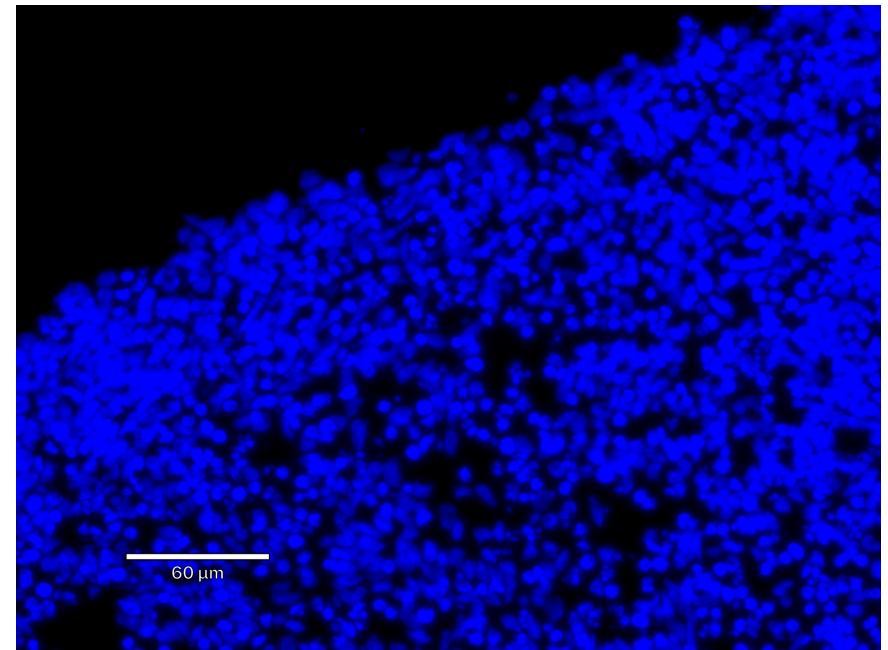


Le DAPI un fluorochrome qui se complexe sélectivement avec l'ADN double brin (bases Adénine et Thymine).



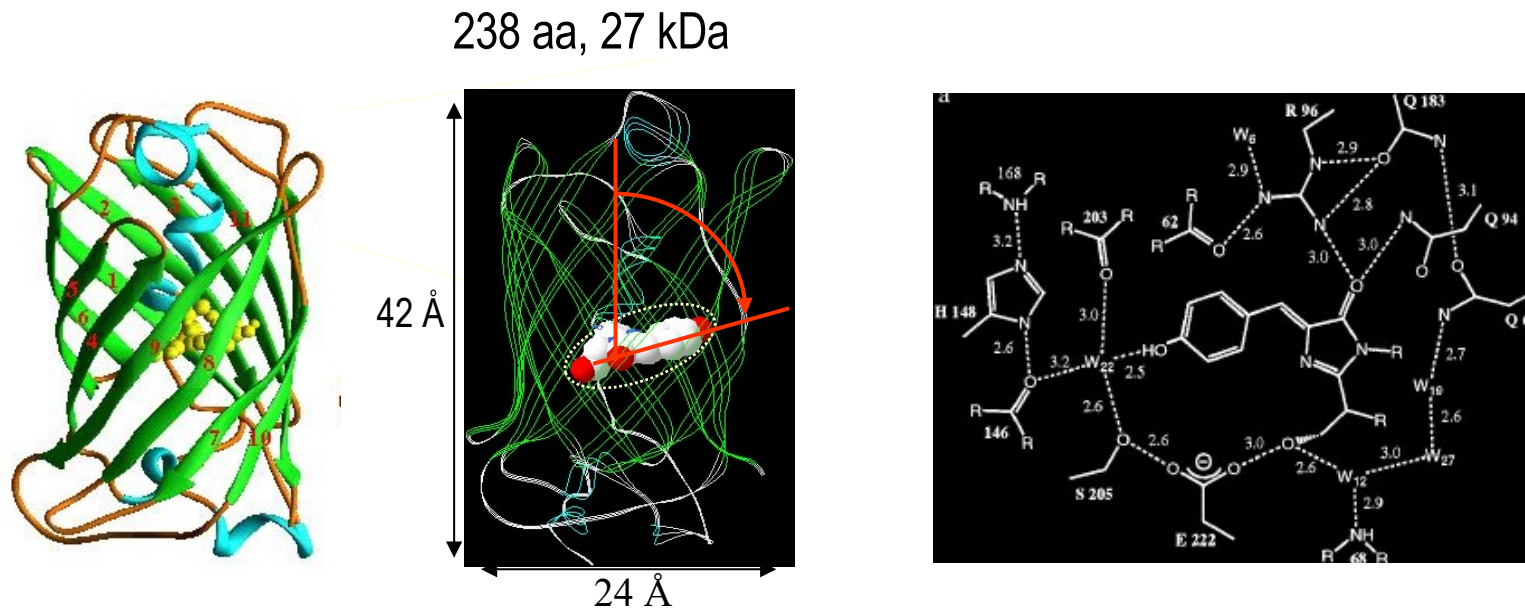
4',6'-diamidino-2-phénylindole (DAPI)

(longueur d'onde d'excitation env 350 nm
Longueur d'onde d'émission env 460 nm)



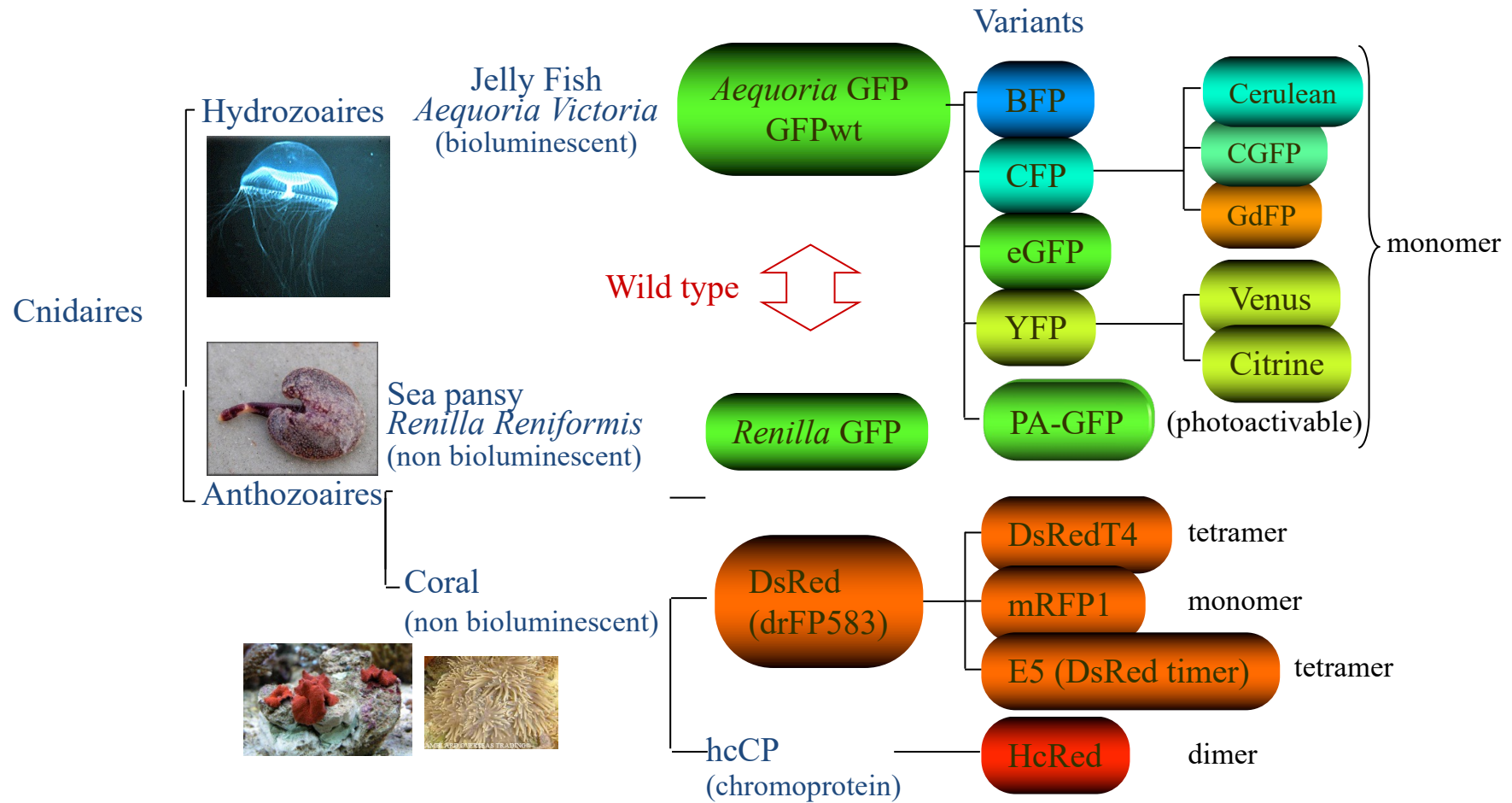
LA PROTÉINE GFP (Green Fluorescent Protein)

Structure de la GFP

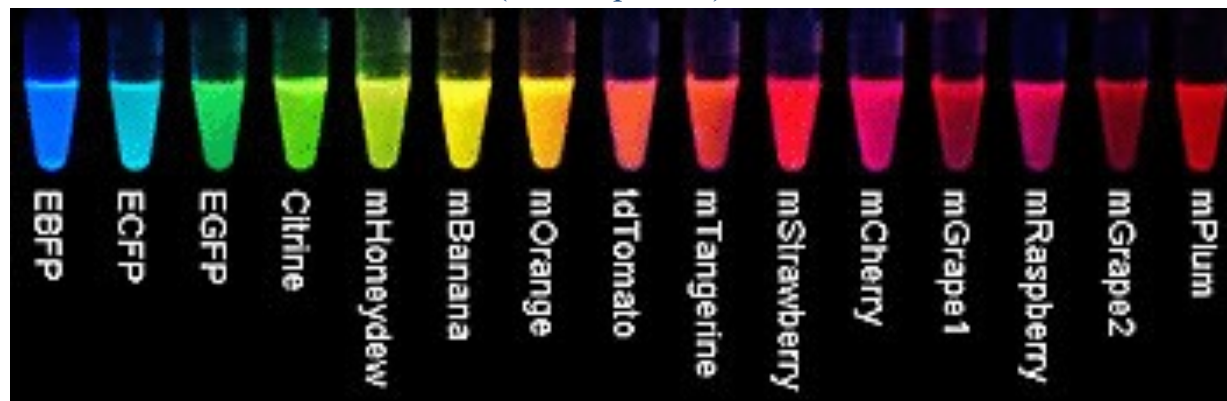


- ▶ Structure cylindrique en tonneau (« β can »). A l'intérieur une hélice alpha avec le chromophore
- ▶ Réseau de liaisons H = primordial pour l'obtention de l'émission de fluorescence

LES PROTÉINES FLUORESCENTES

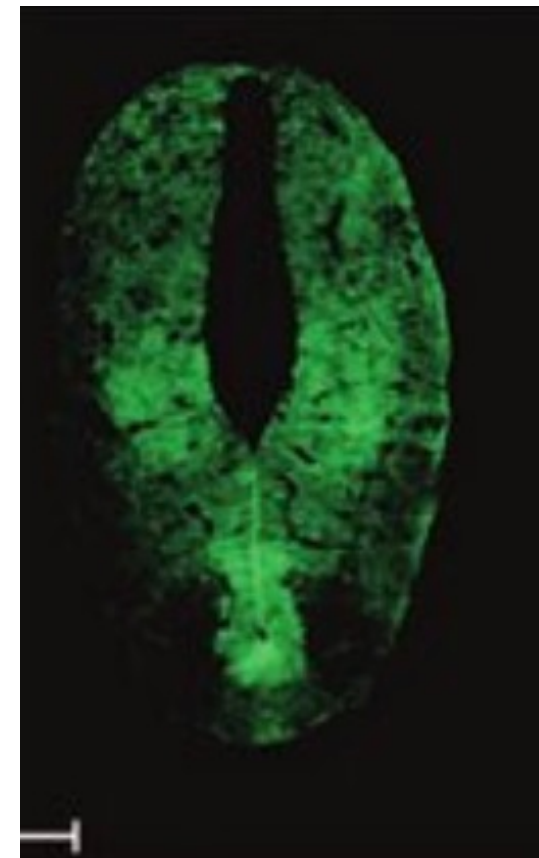
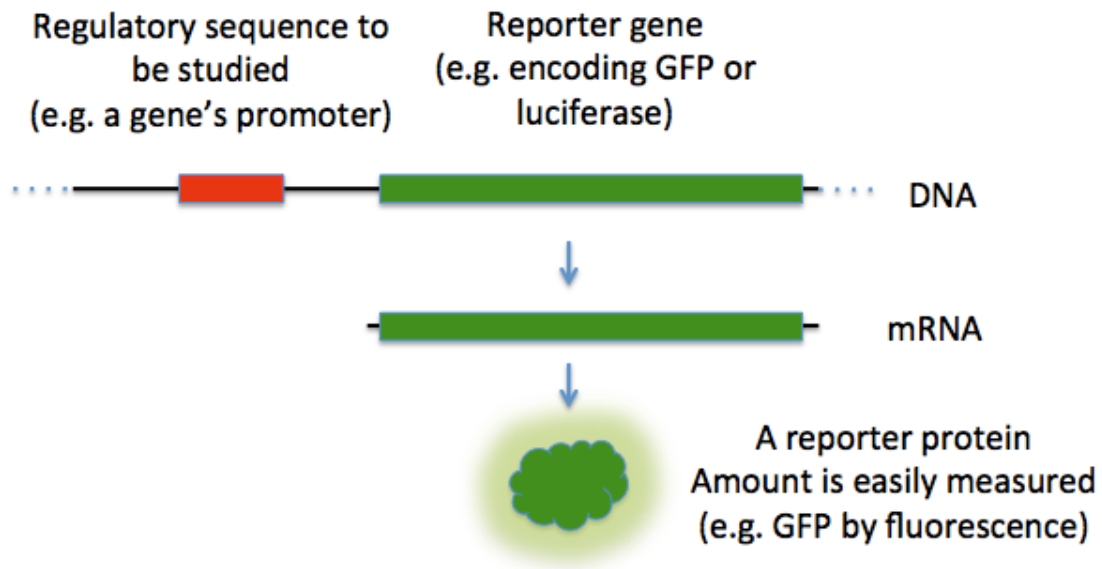


Commercial FP:



UTILISATION DE RAPPORTEURS GFP

A RETENIR !

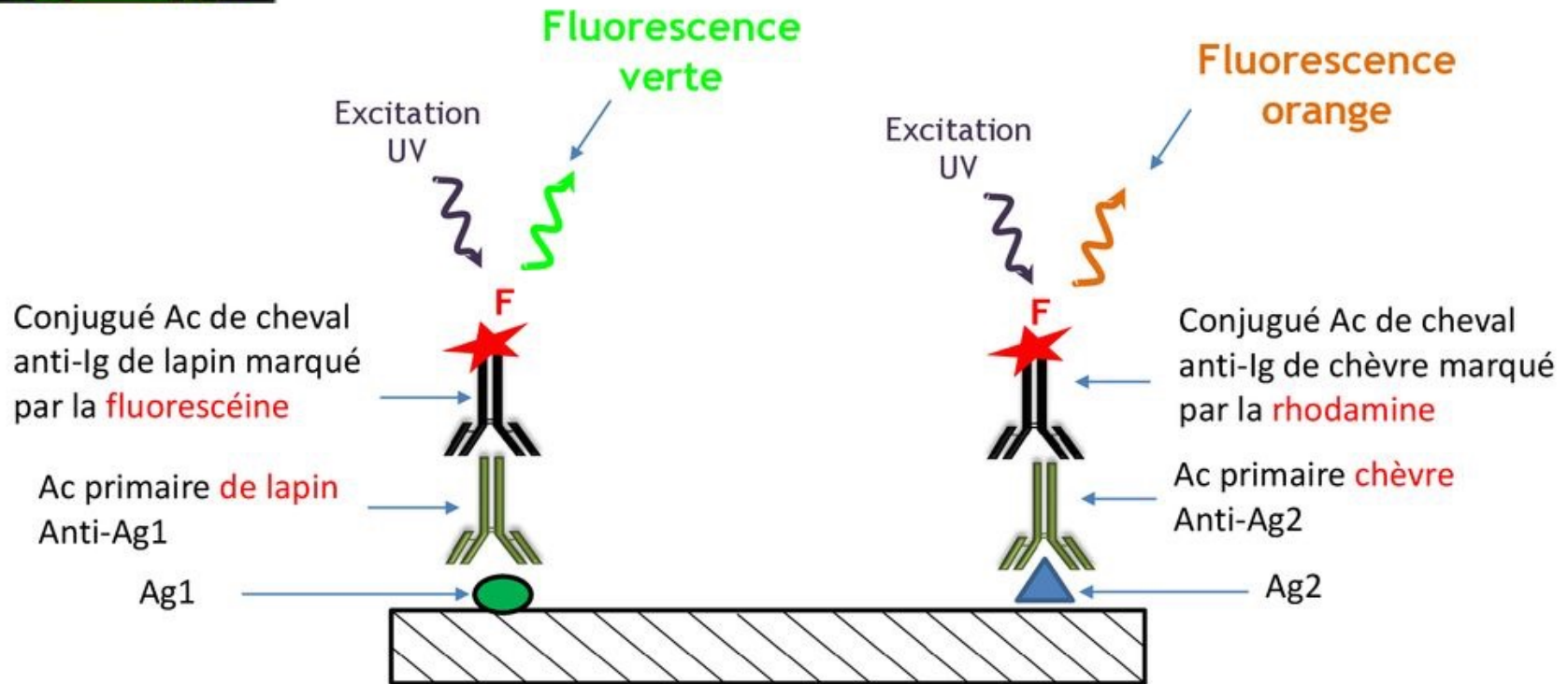
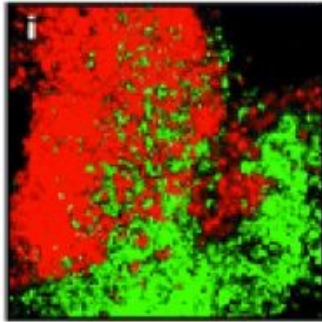


10.5 dpc Sox2-GFP mice (neural tube)

IMMUNOFLUORESCENCE

A RETENIR !

DOUBLE MARQUAGE (INDIRECTE)



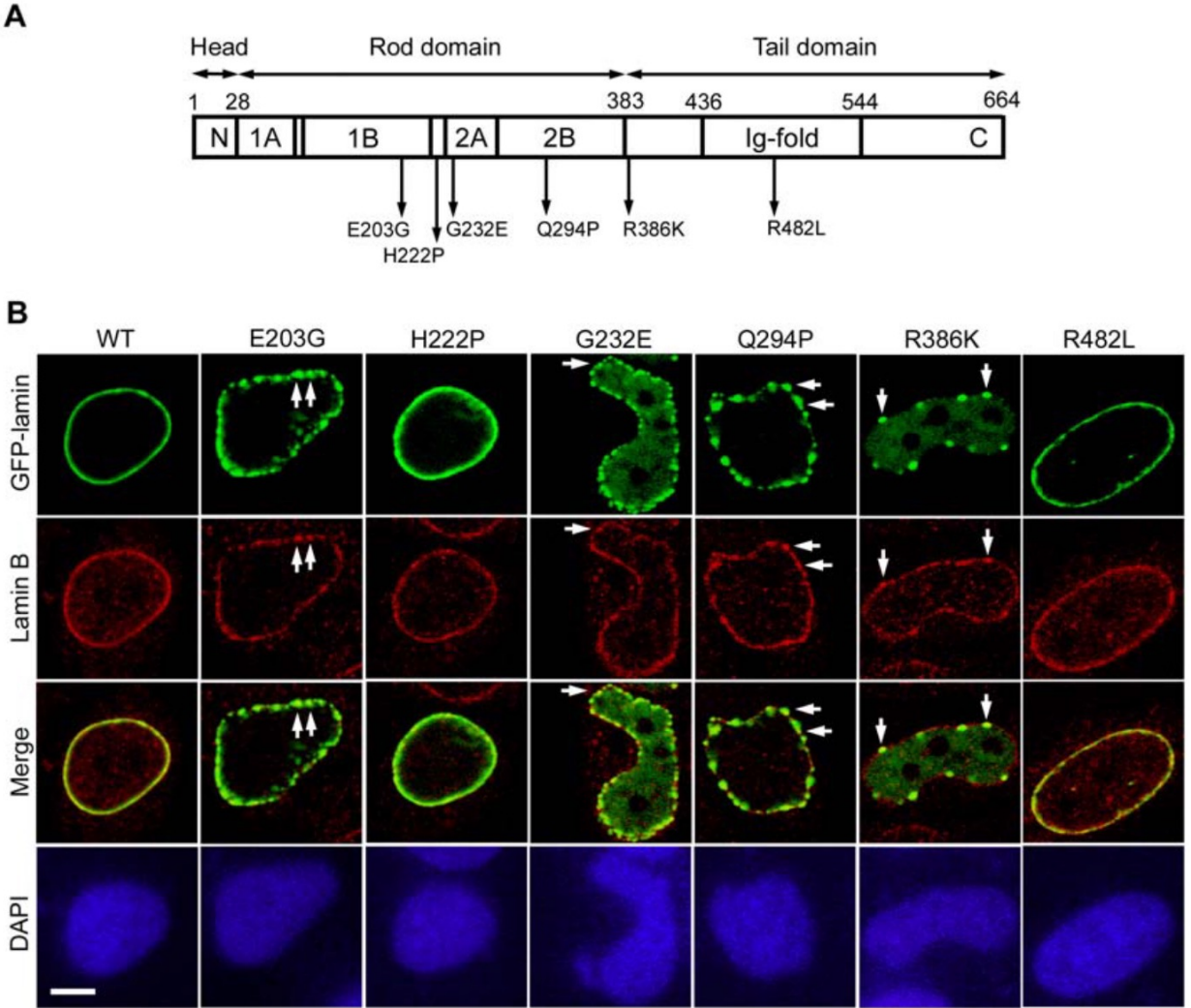
détection simultanée de deux antigènes dans une coupe de tissu par technique d'immunofluorescence indirecte UTILISANT 2 MARQUEURS

LES PROTÉINES DE FUSION GFP

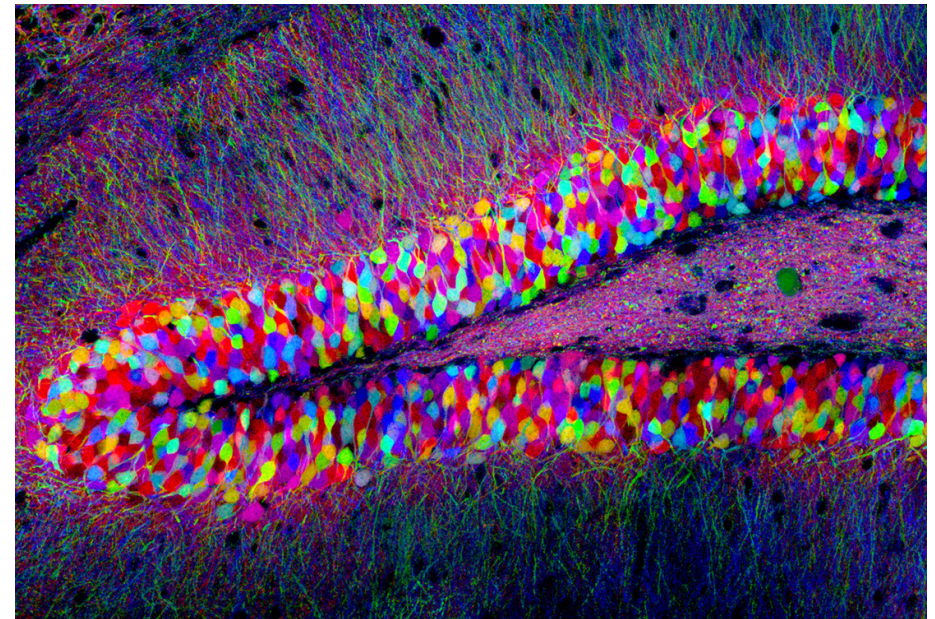
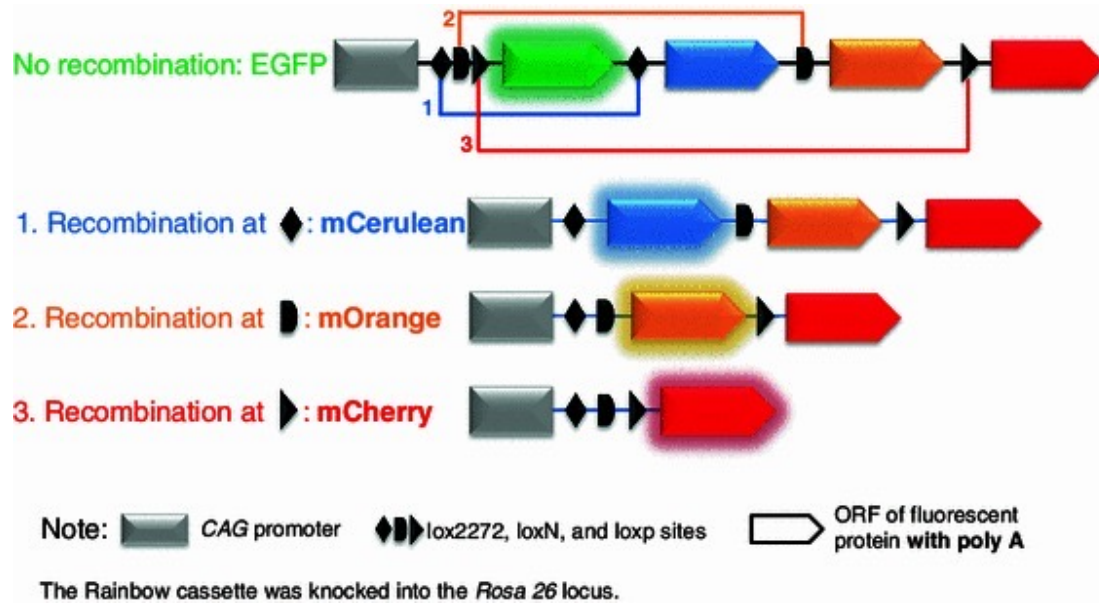
Principe

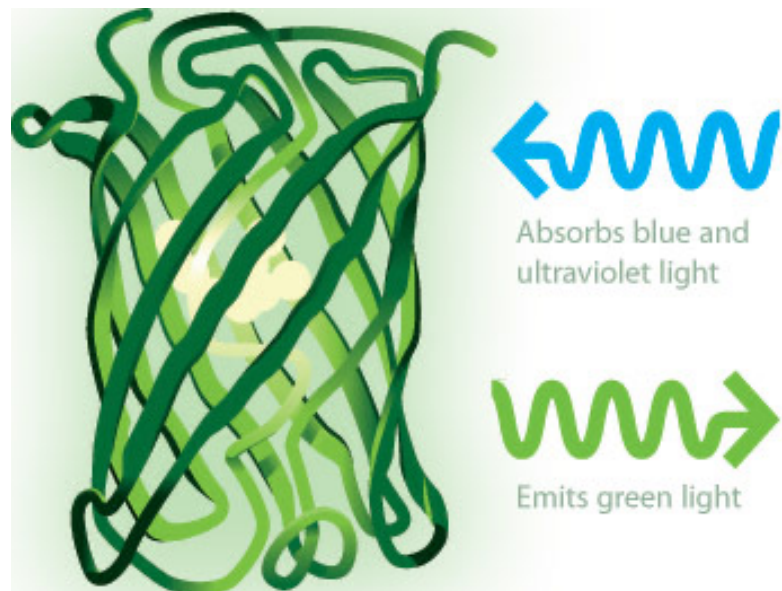


Exemple



RAPORTEURS « MULTICOULEURS »





The Nobel Prize in Chemistry 2008



Photo: U. Montan
Osamu Shimomura
Prize share: 1/3



Photo: U. Montan
Martin Chalfie
Prize share: 1/3

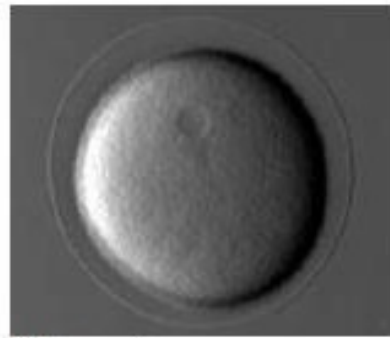


Photo: U. Montan
Roger Y. Tsien
Prize share: 1/3

Biologie cellulaire ?

**Comprendre la structuration de la cellule
+ son fonctionnement
+ son évolution**

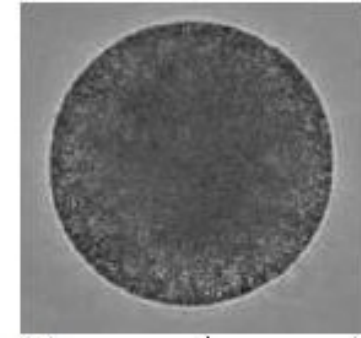
Une cellule unique est à la base de tous les organismes pluricellulaires



(A) 100 μm



(C) 50 μm



(E) 50 μm



Les origines du vivant

4.5 Mds d'années: formation de la Terre

≈ 3.8 Mds d'années: apparition des premières cellules → procaryotes

≈ 2 Mds d'années: apparition des premières cellules avec organites → eucaryotes

≈ 1.5 Mds d'années: apparition des algues = premiers organismes multicellulaires

Les trois divisions du monde vivant

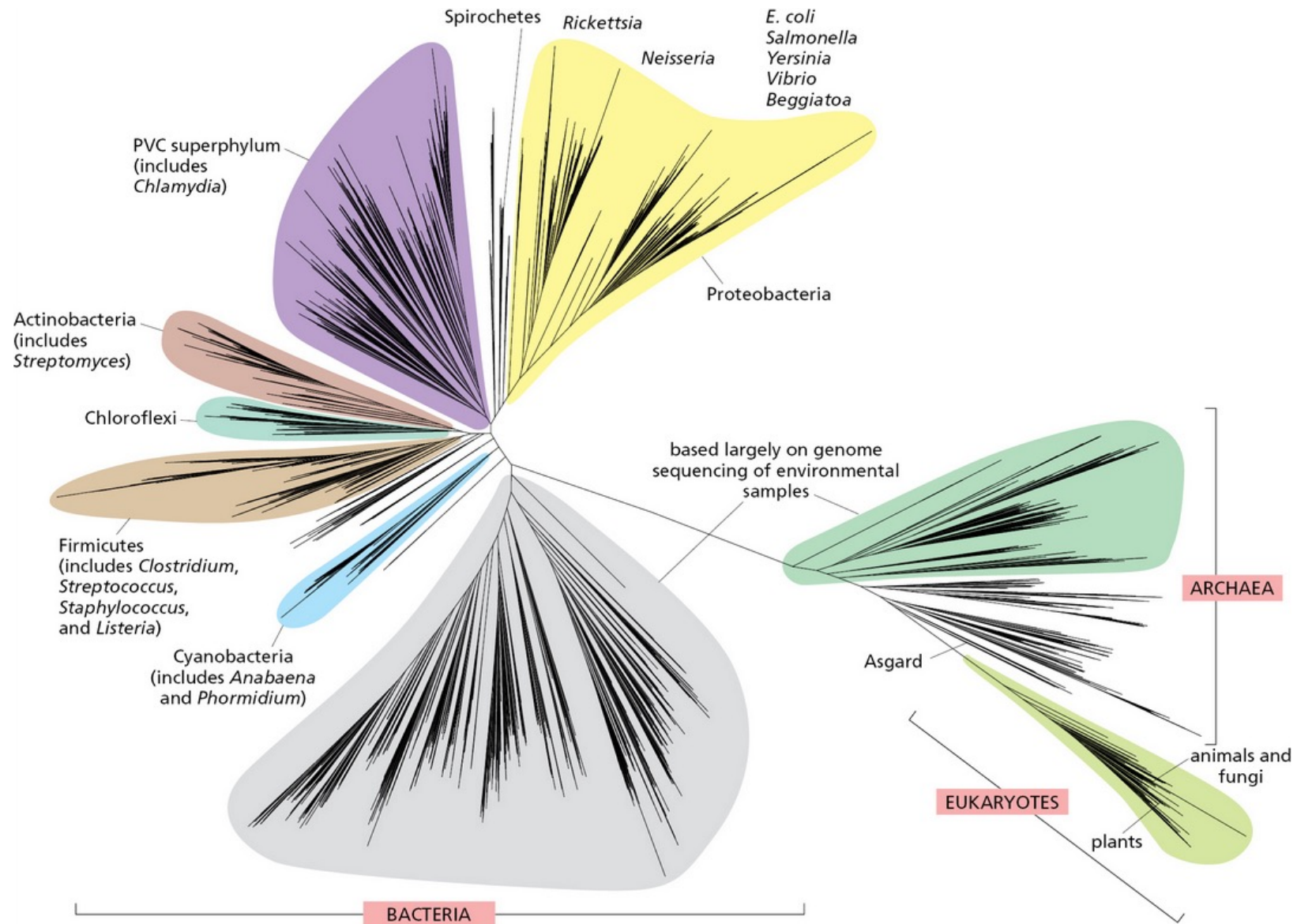
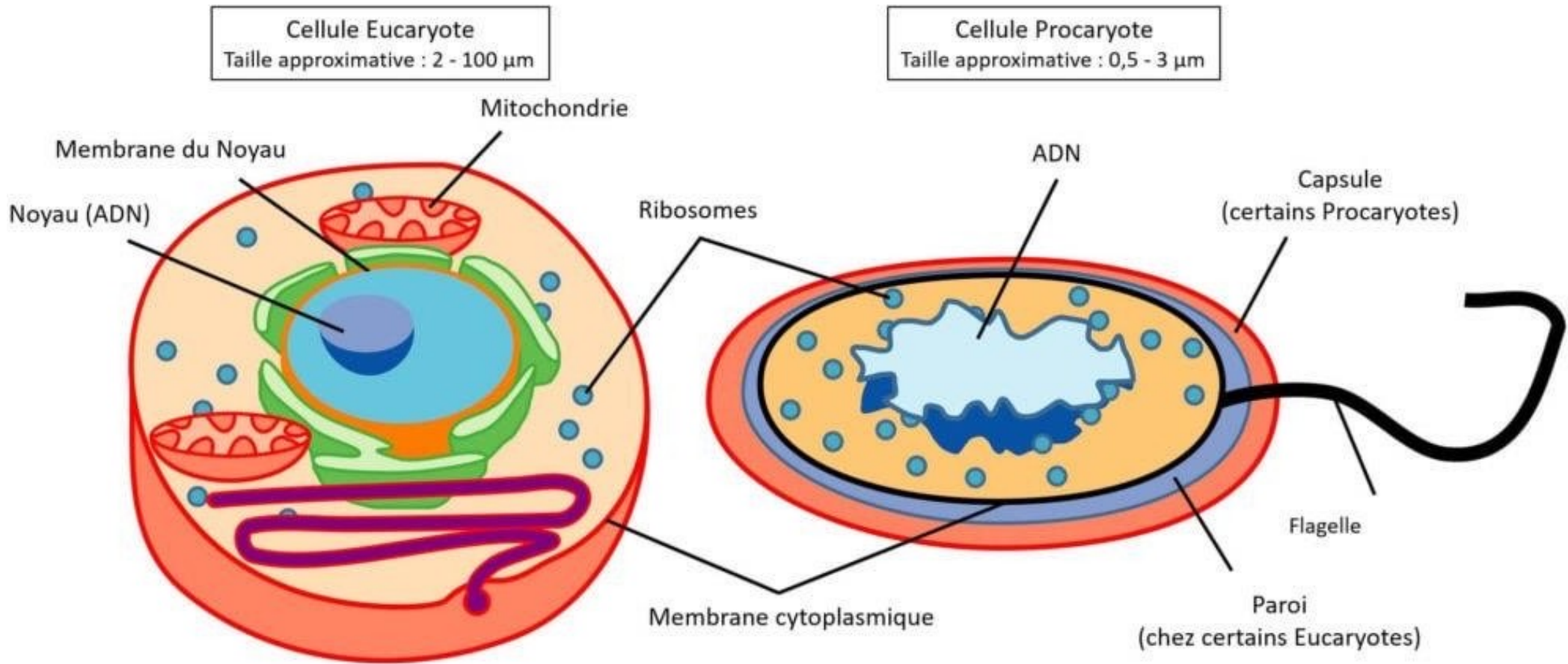


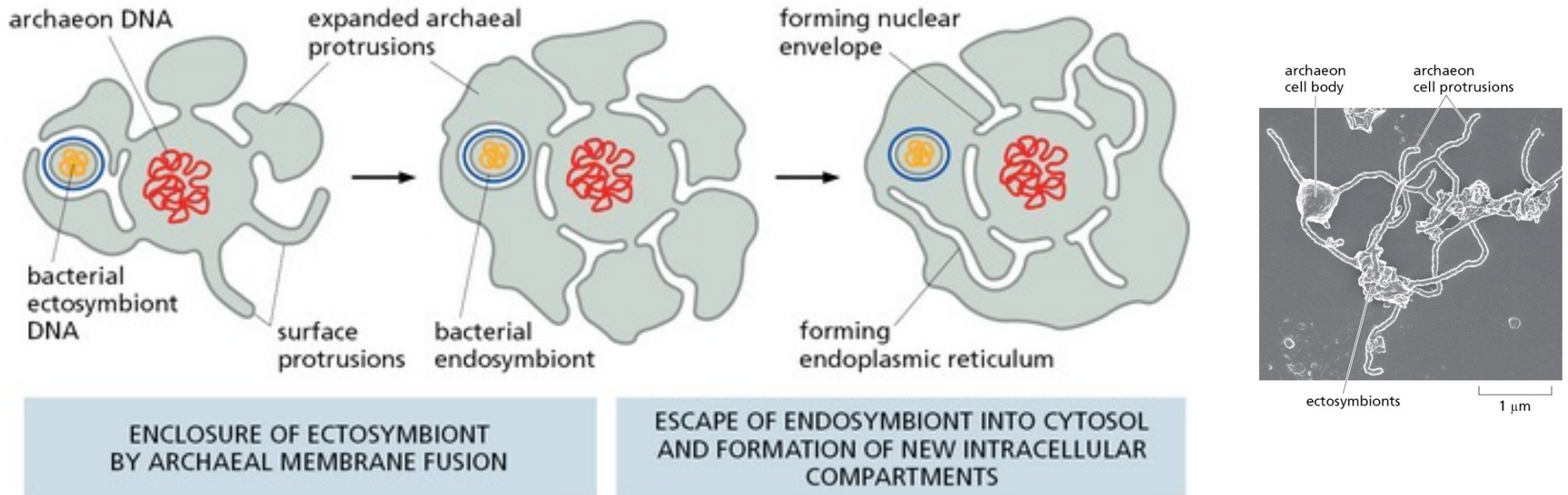
Schéma de divergence des espèces au cours de l'évolution établi sur la base de la comparaison des génomes.

procaryote vs. eucaryote



Apparition de membranes internes/organites

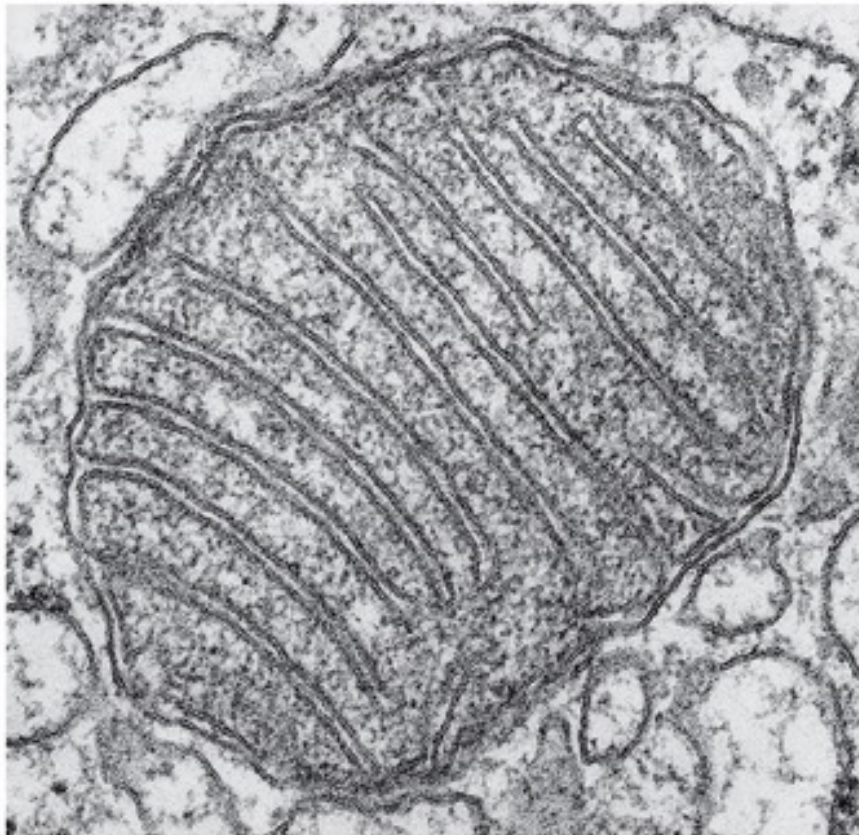
Evolution procaryote vers eucaryote = théorie endosymbiotique



La première cellule eucaryote aurait pour origine une relation symbiotique résultant de l'internalisation d'une bactérie aérobie et d'une archée anaérobie.

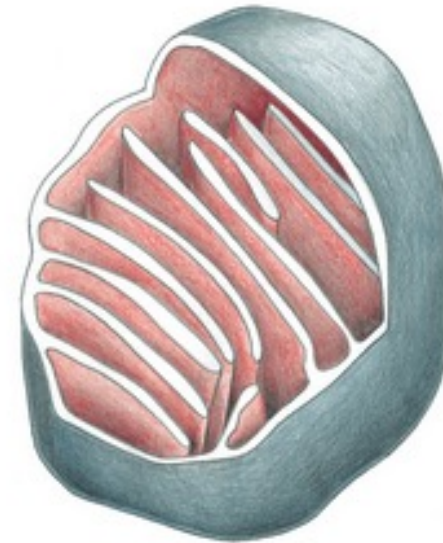
Les mitochondries résulteraient de l'évolution d'une bactérie aérobie capturée par une cellule anaérobie

(A)

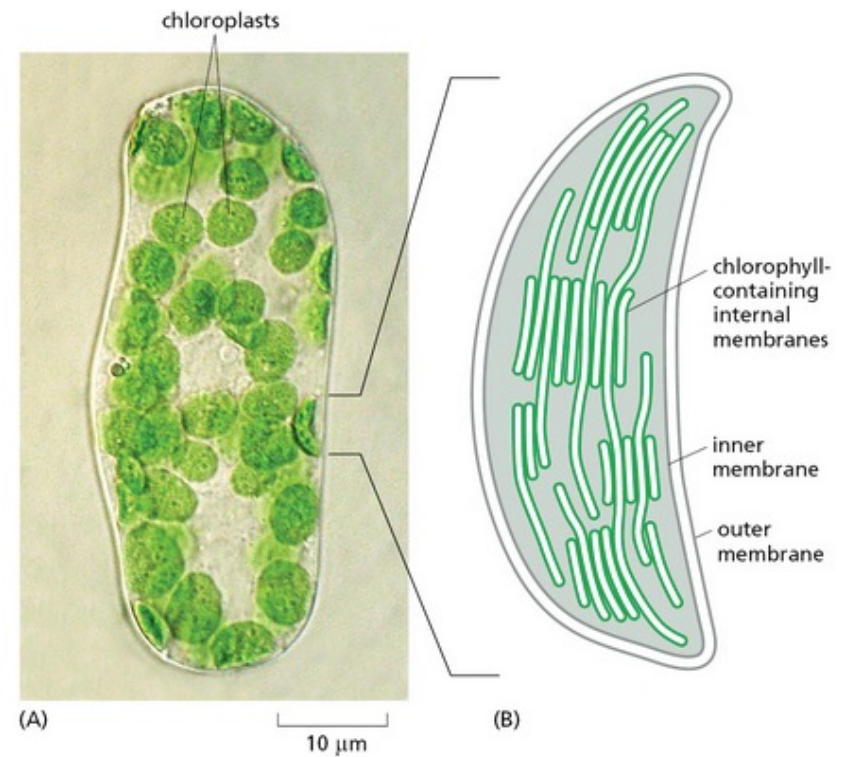
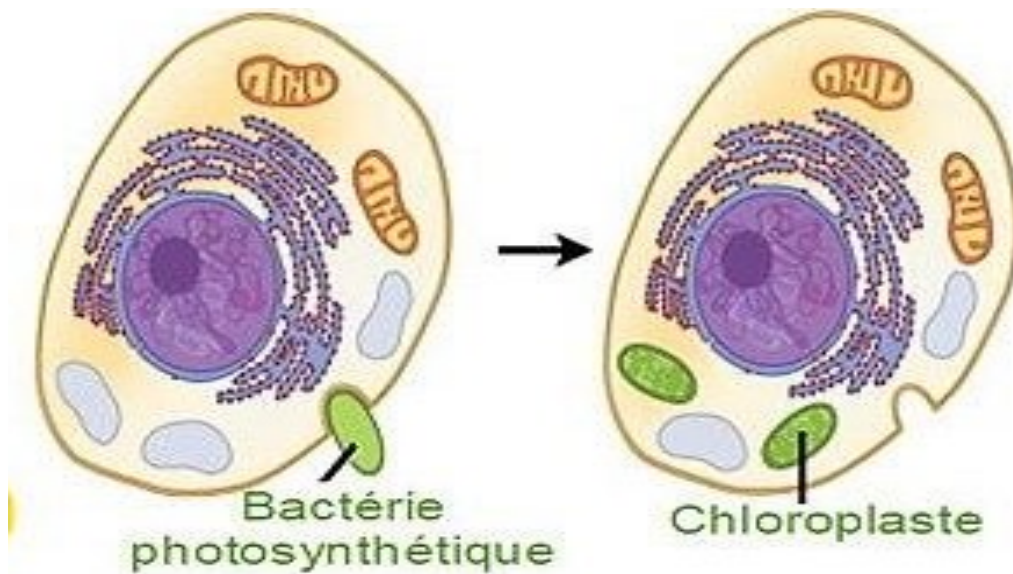


100 nm

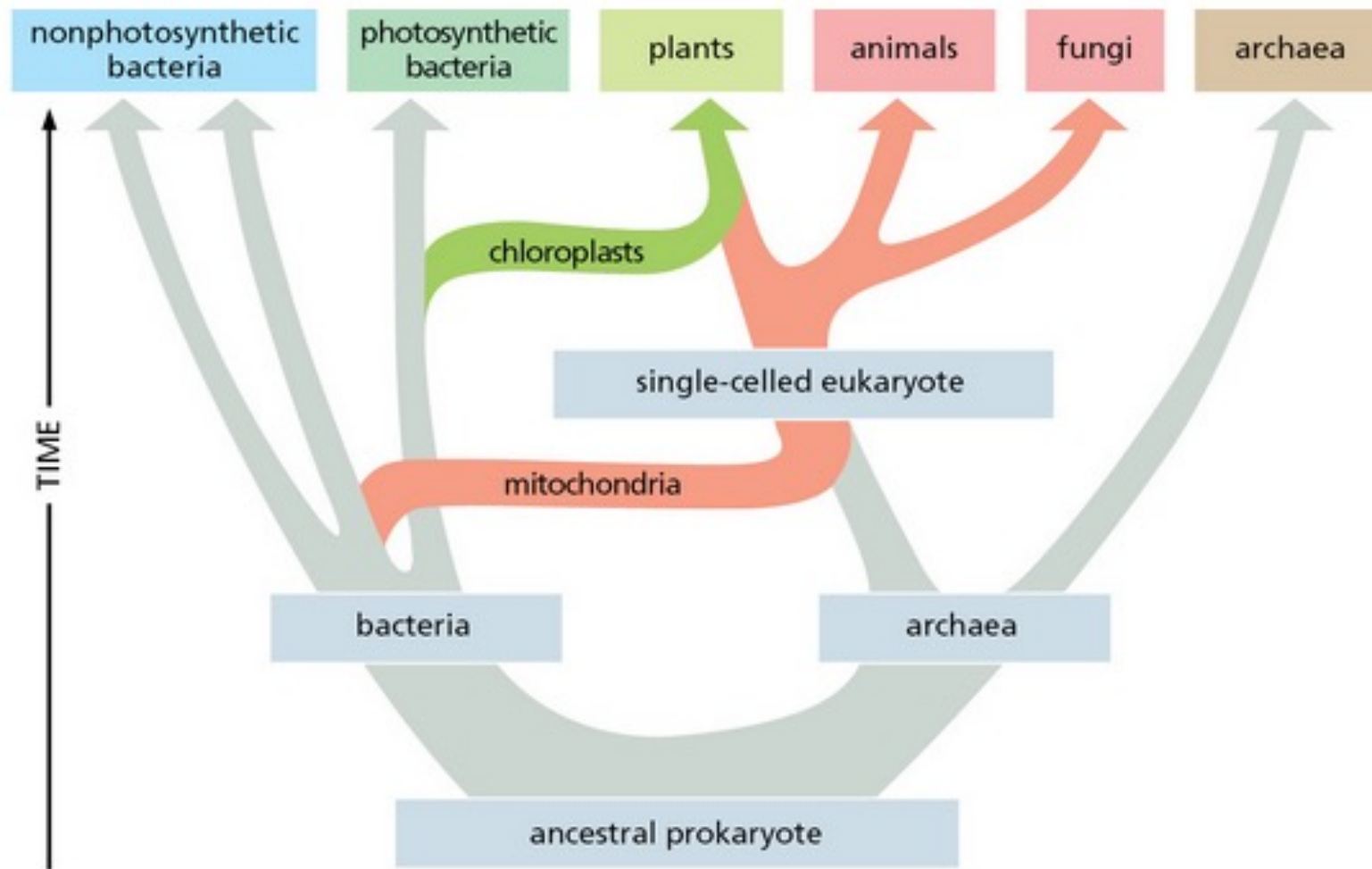
(B)



Apparition de la première cellule végétale et évolution des chloroplastes

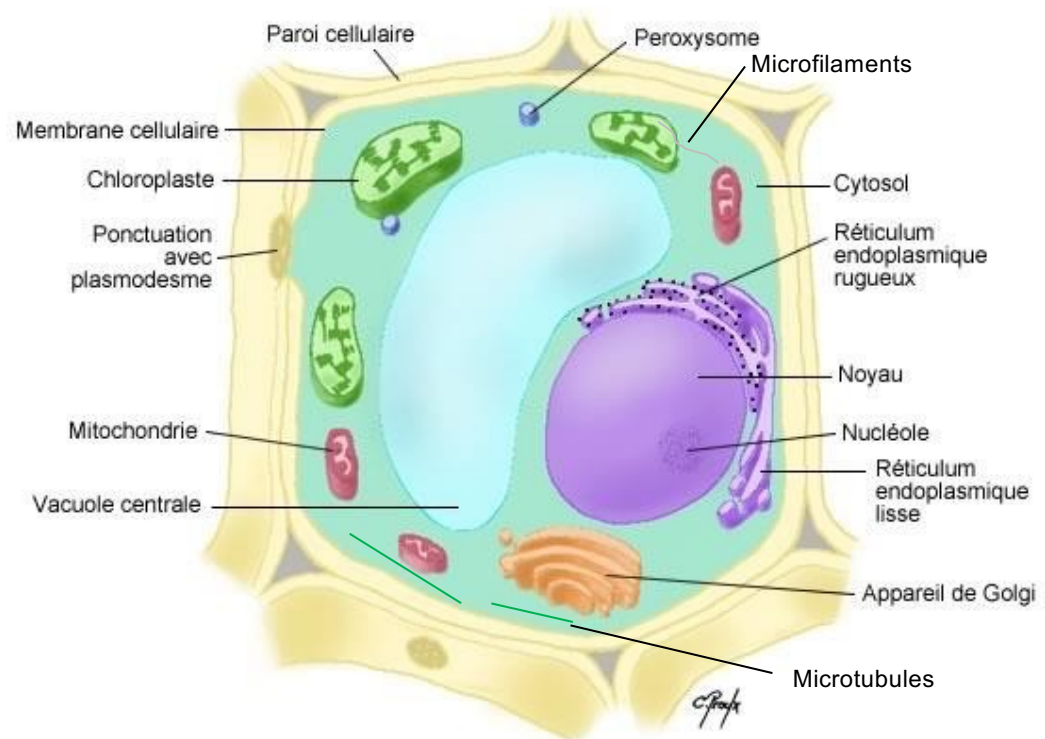
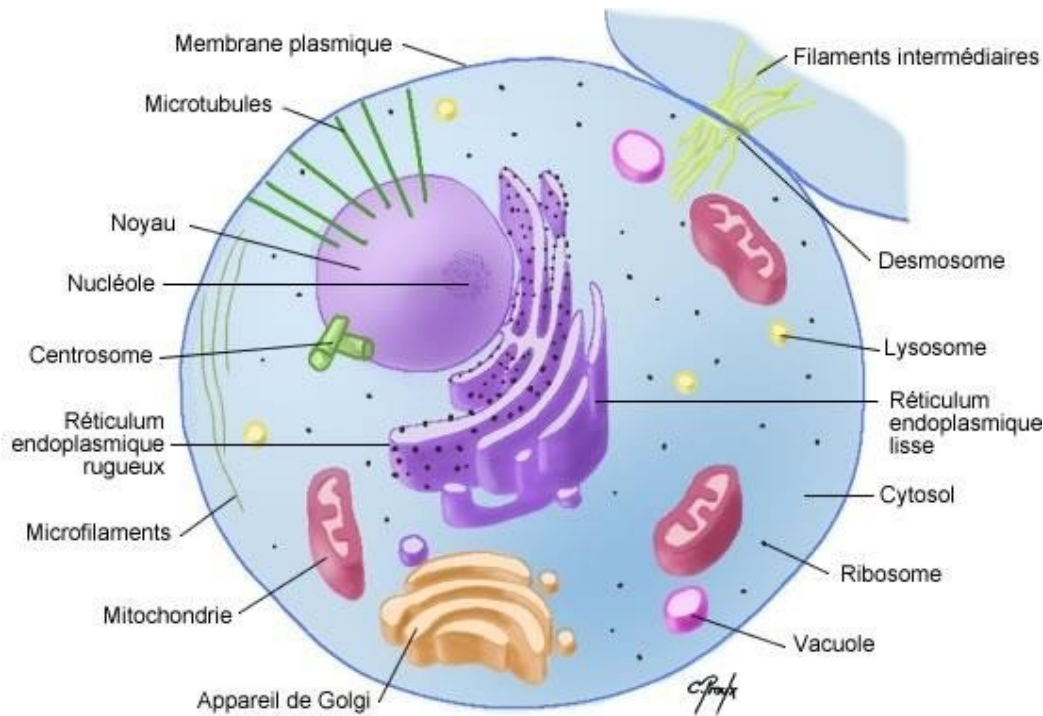


Modèle d'évolution des cellules eucaryotes



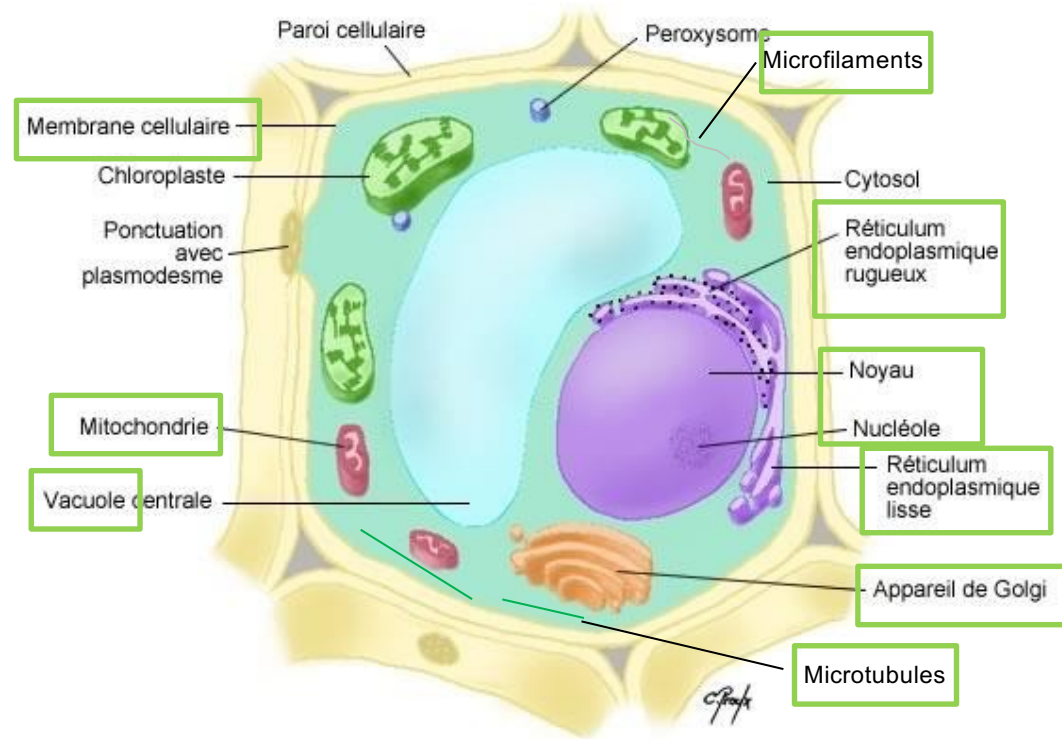
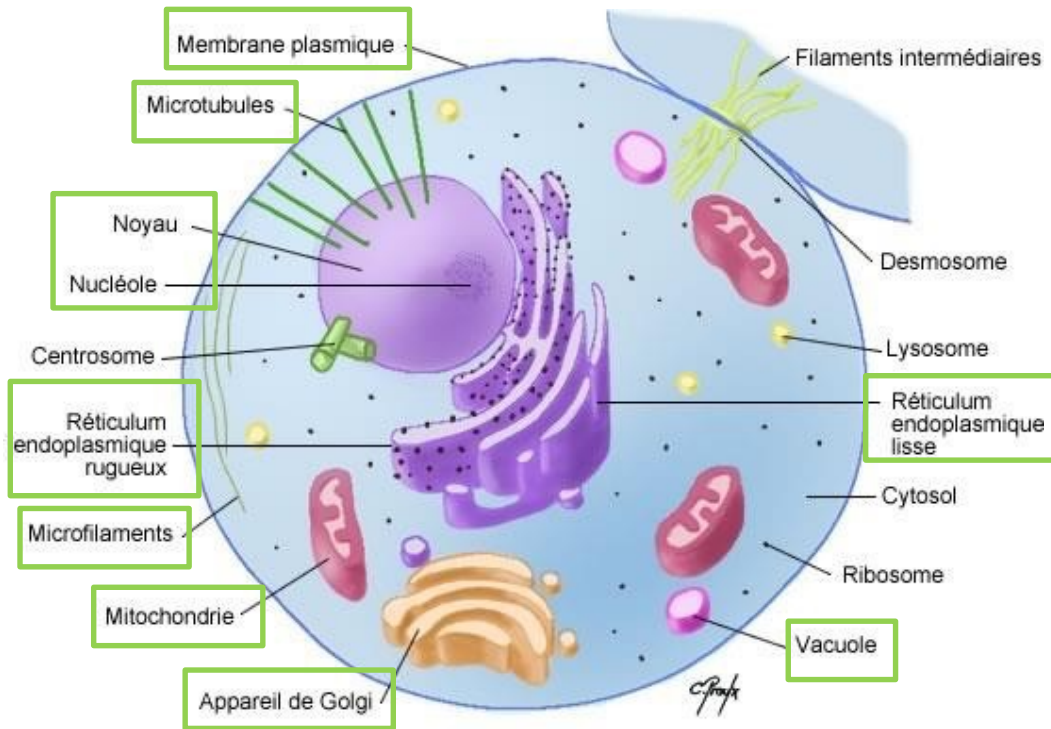
animal vs. végétal

A RETENIR !



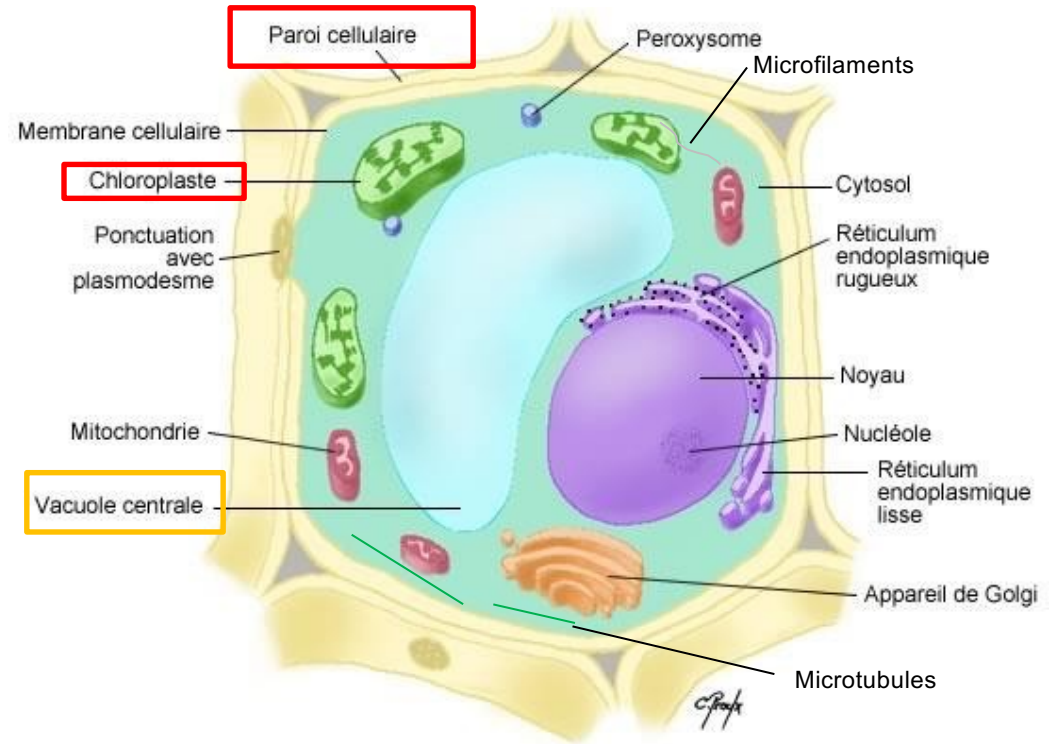
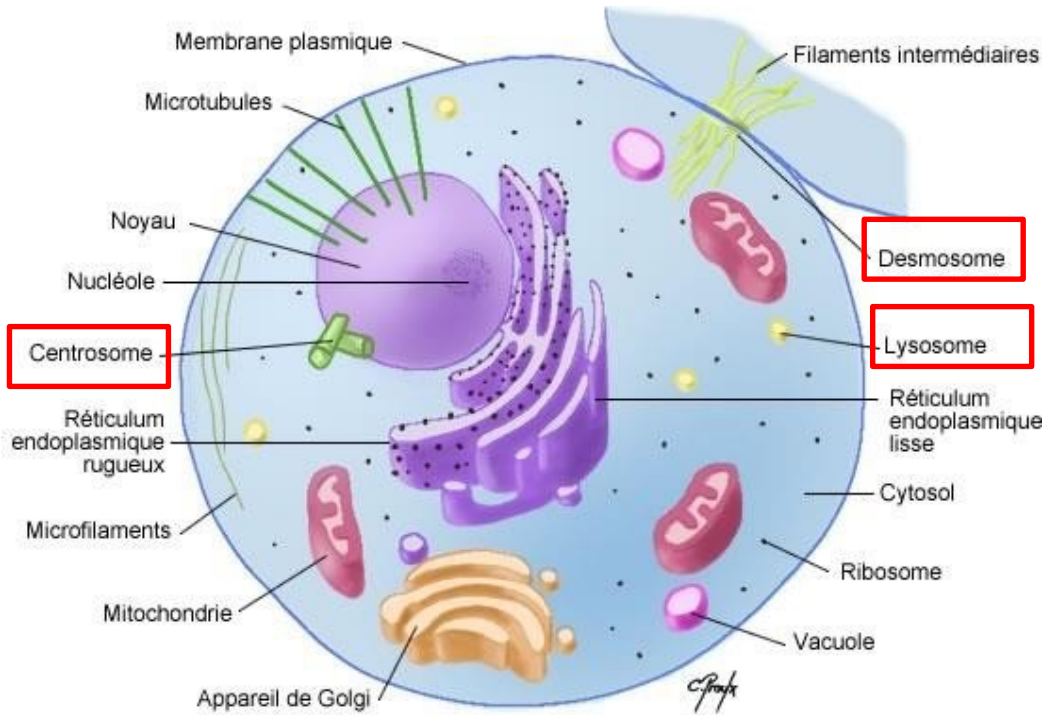
Point commun et différences ?

animal vs. végétal



Points communs

animal vs. végétal



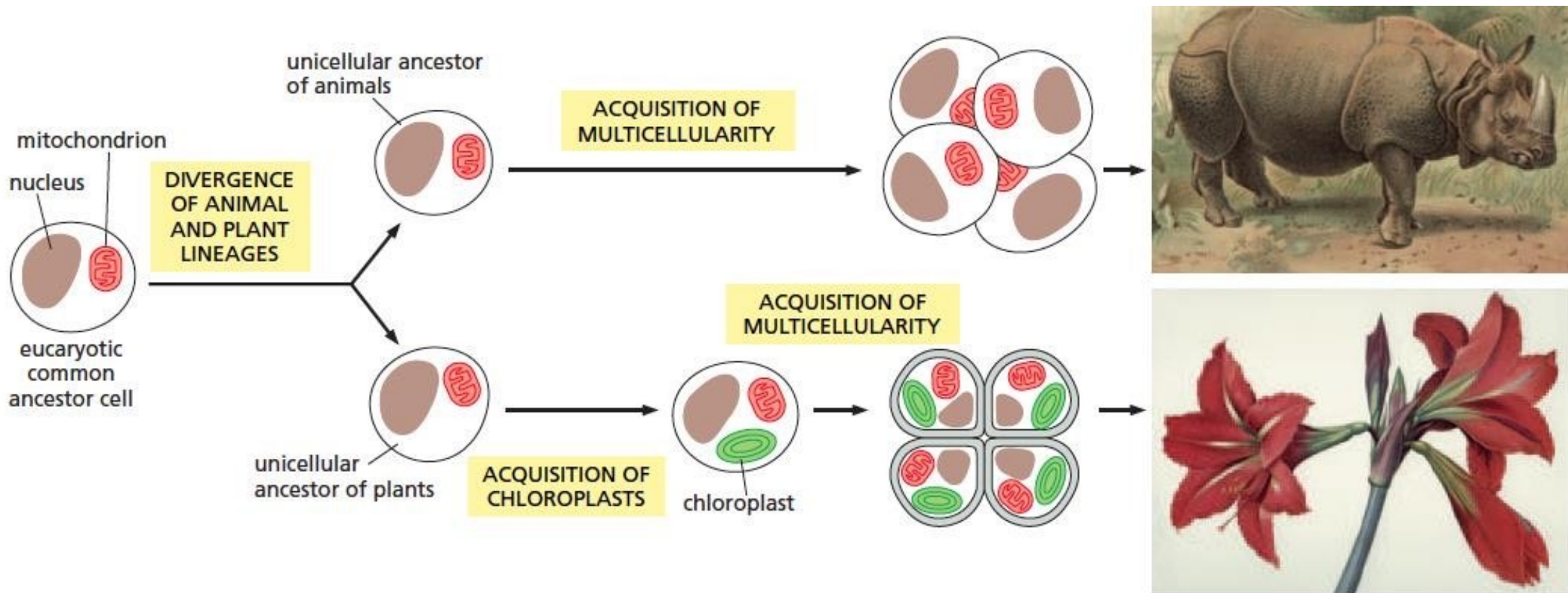
Différences

Complexité de la cellule eucaryote

coexistence de « cellules » dans 1 cellule eucaryote:

- . existence de compartiments distincts délimités par des membranes = organites membranaires
 - . existence de domaines cytoplasmiques « différents »
 - . existence de plusieurs génomes: nucléaire, mitochondrial, chloroplastique
- avec toute la machinerie « d'entretien et d'utilisation »: polymérase, ribosomes... autonomie partielle
- Rq: mitochondries et plastes \approx bactéries...

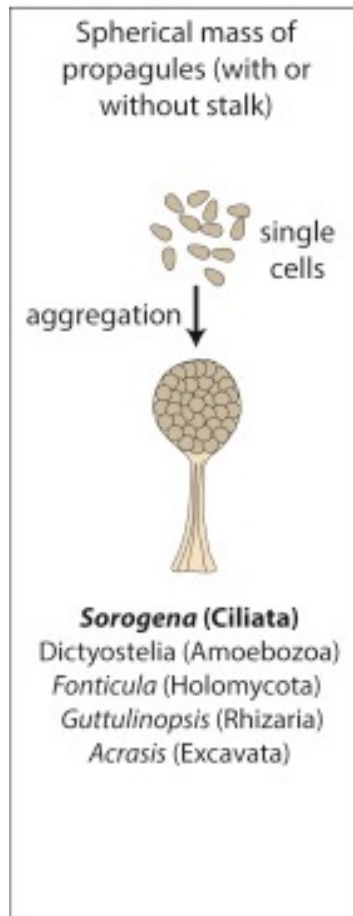
Naissance des organismes multicellulaires



La multicellularité est apparue de nombreuses fois de façon indépendantes chez les eucaryotes (et aussi chez les procaryotes)

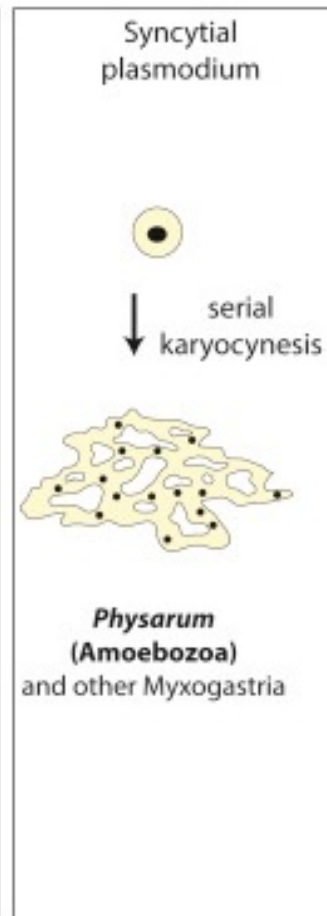
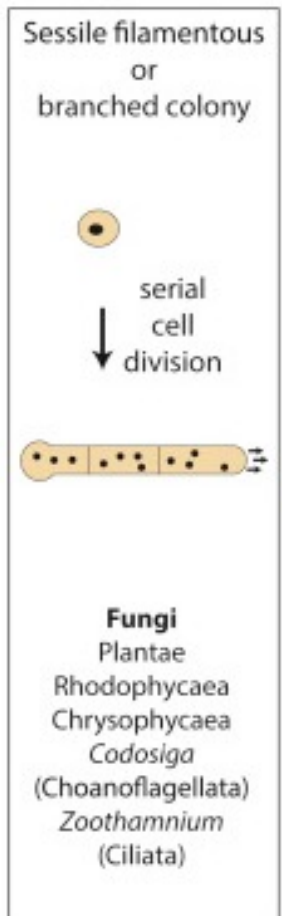
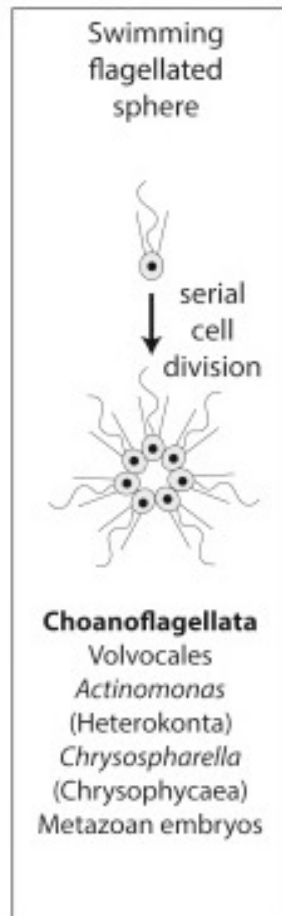
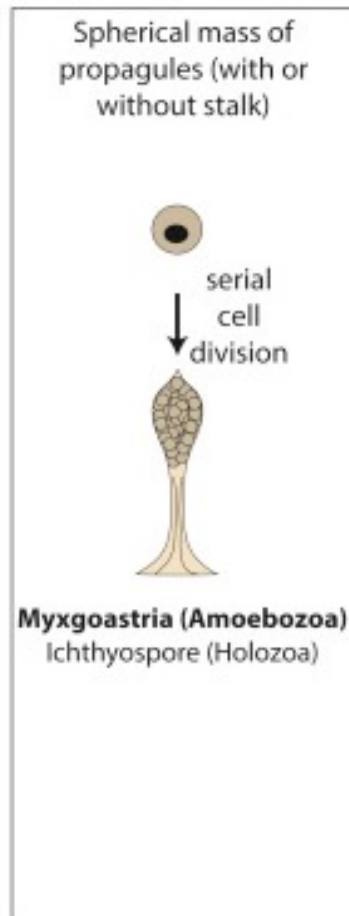
Les formes agrégatives et clonales de la multicellularité

B Aggregative forms



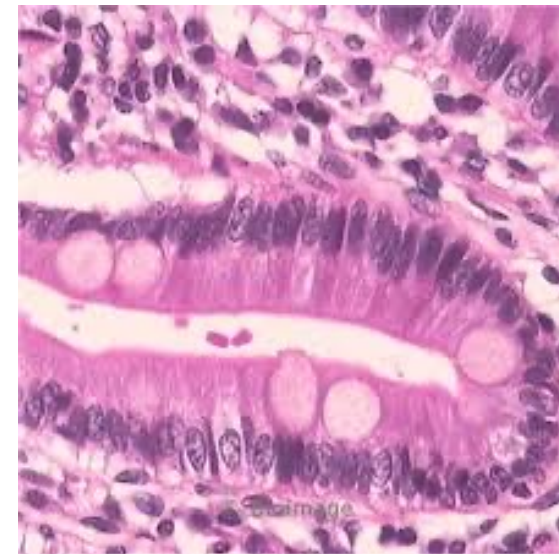
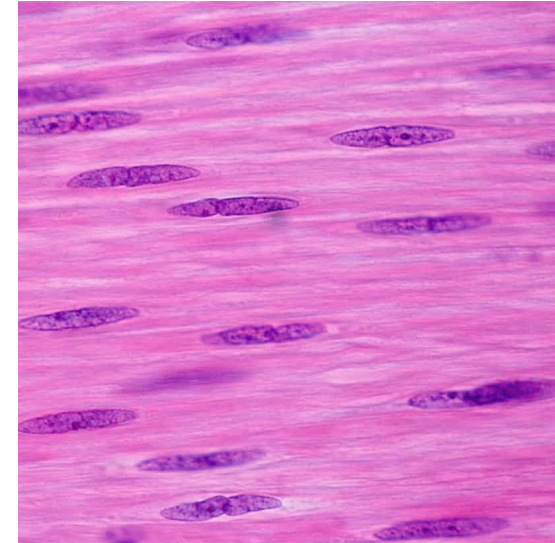
C

Clonal forms

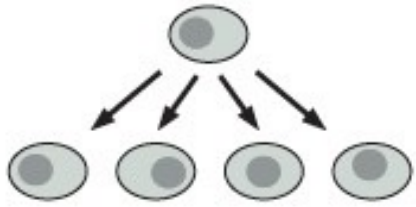


Les organismes multicellulaires sont:

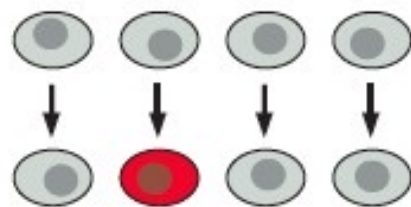
- produits à partir d'une cellule unique
 - composés de cellules distinctes (formes et fonctions différentes) organisées en tissus, organes et appareils
-
- humain: 10^{14} cellules
 - 2×10^7 cellules se divisent par seconde
 - 220 tissus différents.



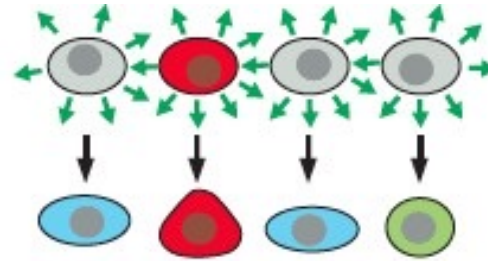
Comment créer un organisme multicellulaire ?



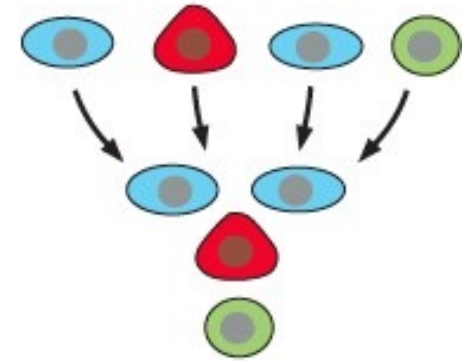
CELL PROLIFERATION



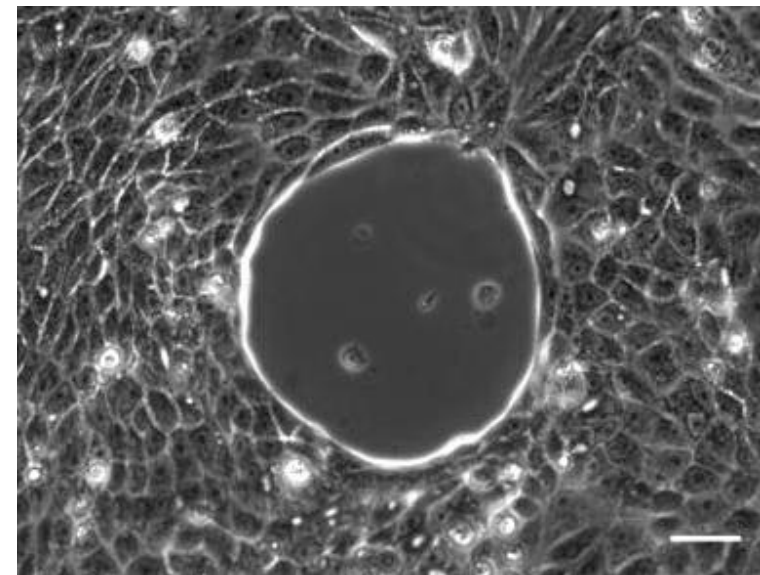
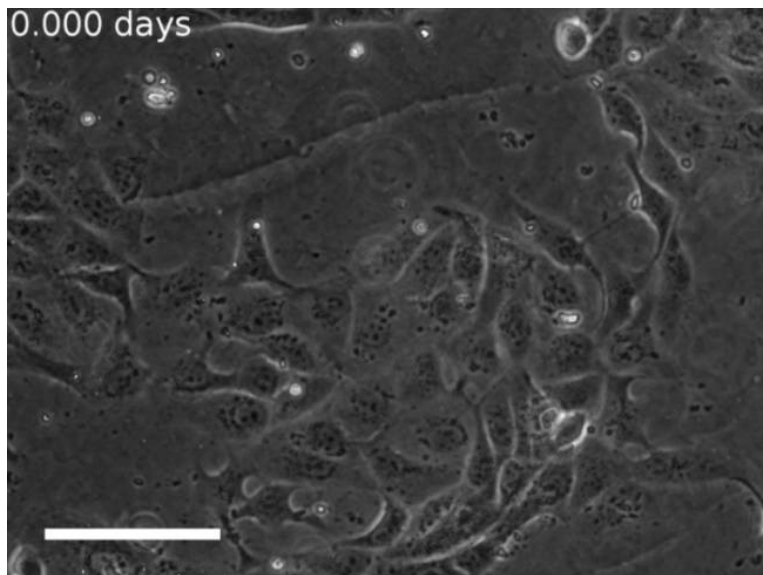
CELL SPECIALIZATION



CELL INTERACTION



CELL MOVEMENT



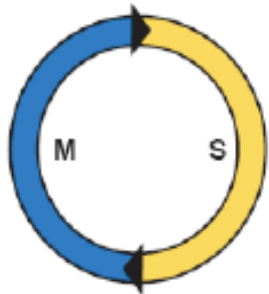
LA DIVISION CELLULAIRE



**I-VUE
D'ENSEMBLE
DU CYCLE
CELLULAIRE**

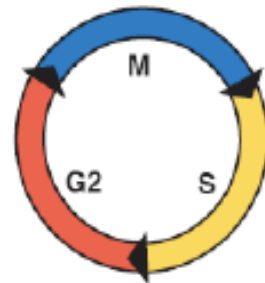
Les différents types de cycles cellulaires

MITOTIC CELL CYCLES

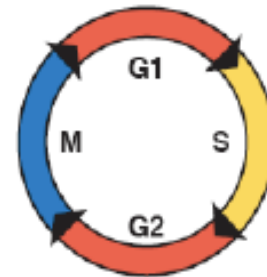


CLEAVAGE CYCLES
Xenopus and Drosophila
Increase cell number
Uncoupled from cell growth
Lack checkpoints

FISSION CYCLE
Chlamydomonas
Increases cell number
Coupled to cell growth
through size sensor

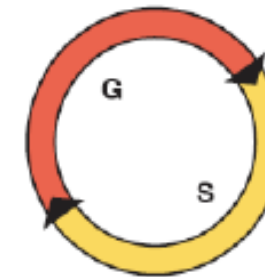


CELL CYCLES 14-16
Drosophila
Increase cell number
Uncoupled from cell growth
Contain checkpoints



SOMATIC CELL CYCLES
Stem/progenitor cells
Increase cell number
Coupled to cell growth
Contain checkpoints

POST-MITOTIC CELL CYCLE



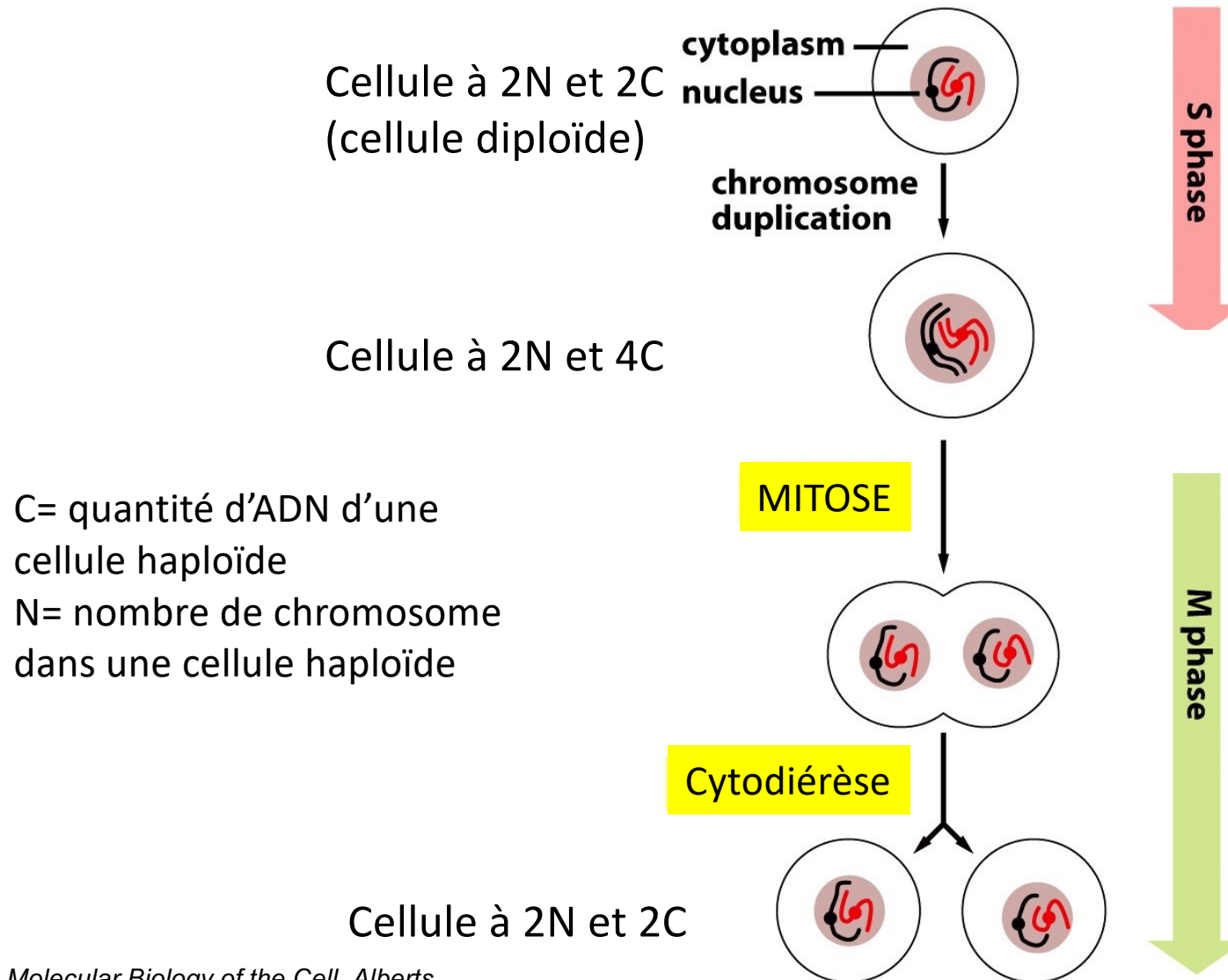
ENDOCYCLES
Drosophila Follicle cells
Medicago trunculata Root nodule
Arabidopsis Cortex
Nurse cells
Larval tissues
Do not increase cell number
Coupled to cell growth
Increase DNA ploidy

Cycles chez certains embryons
(phases précoces du développement)

La Phase S et la Réplication de l'ADN

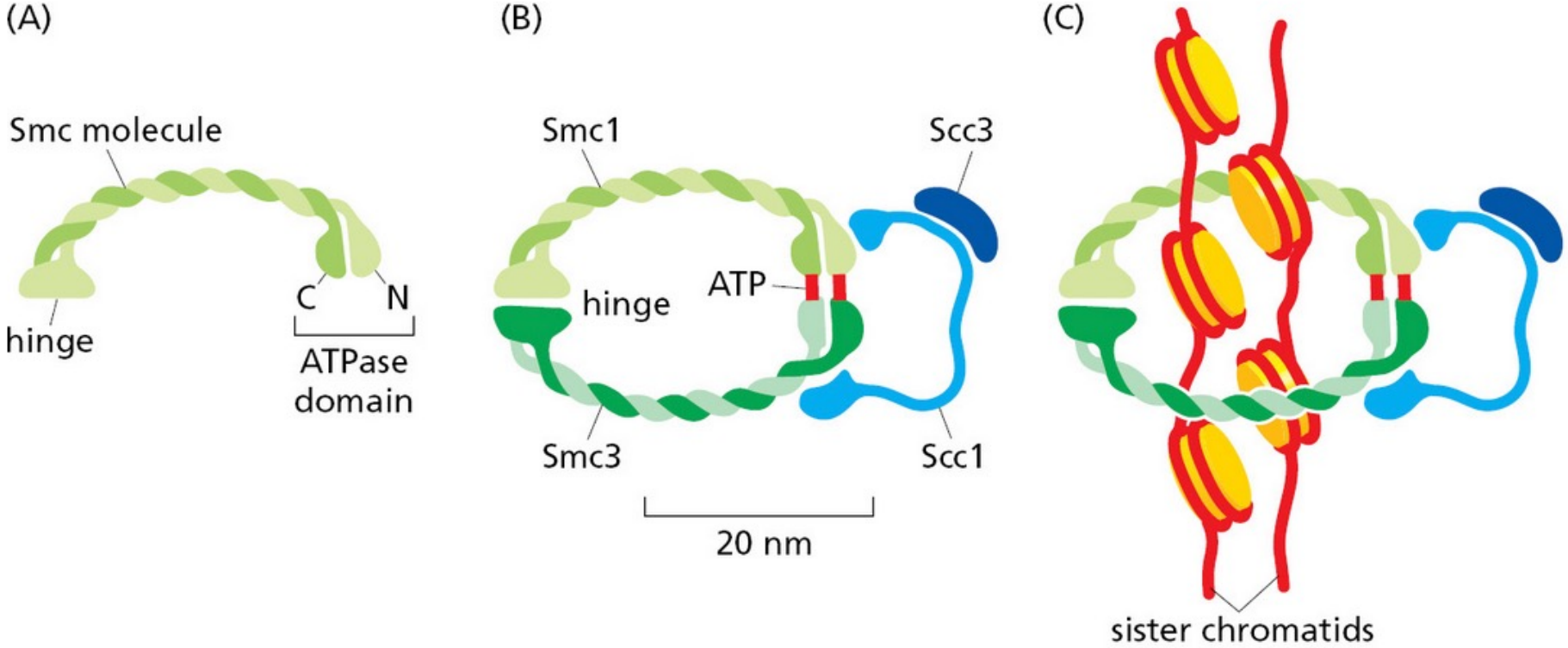
A RETENIR !

Rappel : La quantité d'ADN varie au cours du cycle

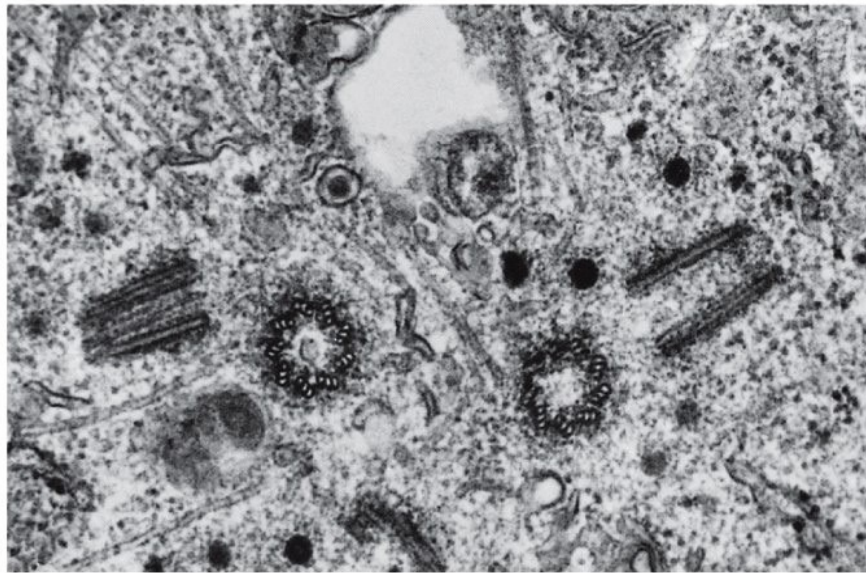


FOCUS: Les cohésines assurent la cohésion des chromatides sœurs

A RETENIR !



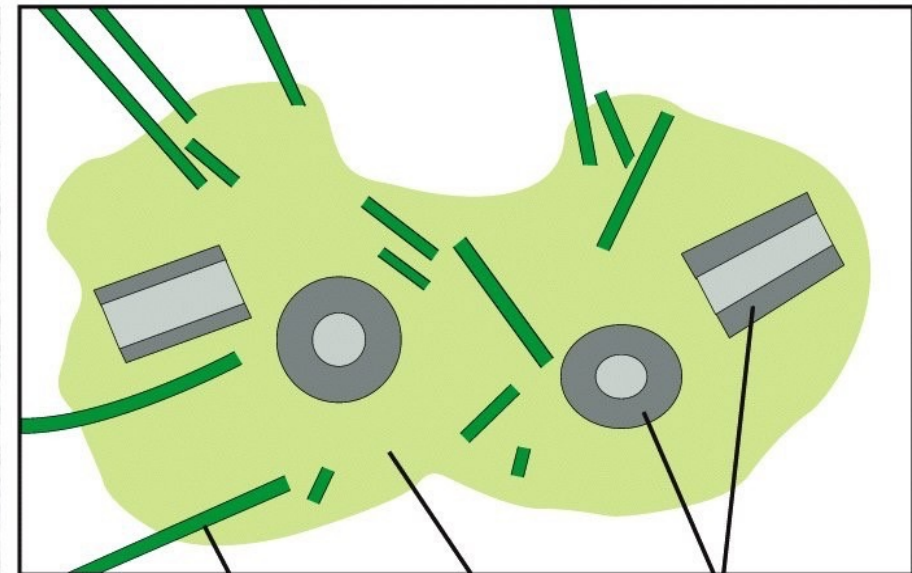
La Phase S et la Duplication des Centrosomes



(A)

1 μm

Micrographie électronique du centrosome
d'une cellule animale en phase S



(B)

microtubule

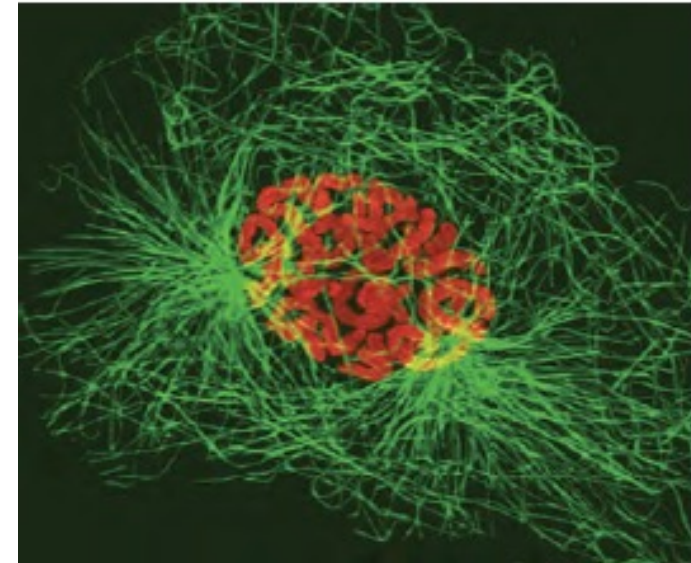
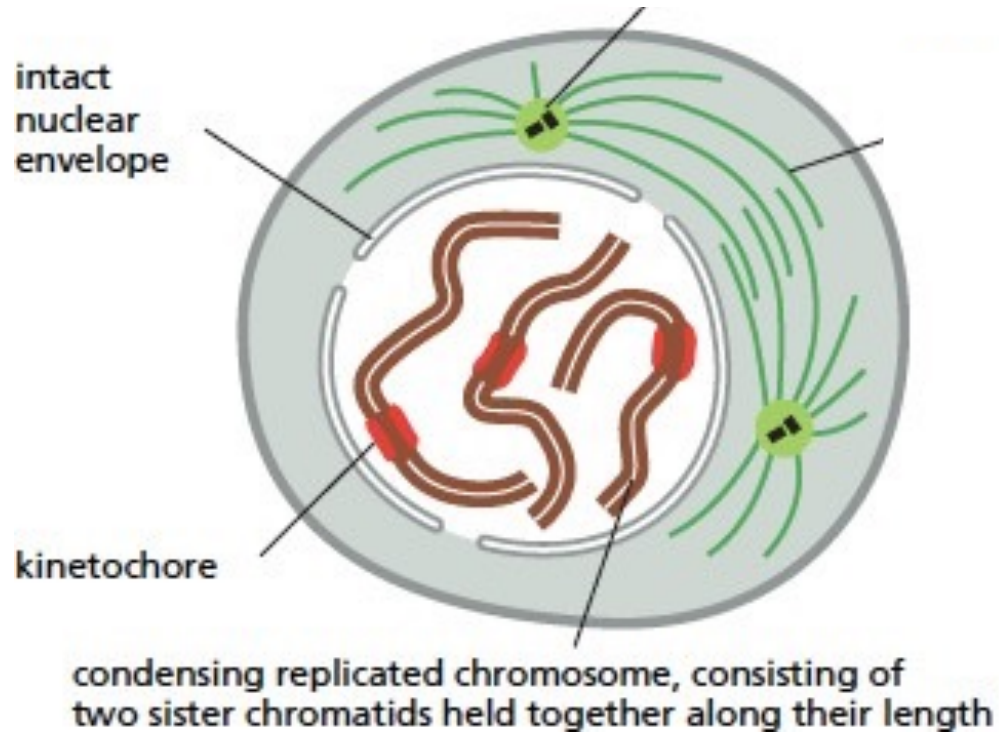
pericentriolar
matrix

pair of
centrioles

Les différentes étapes de la Mitose (M)

1 PROPHASE

A RETENIR !

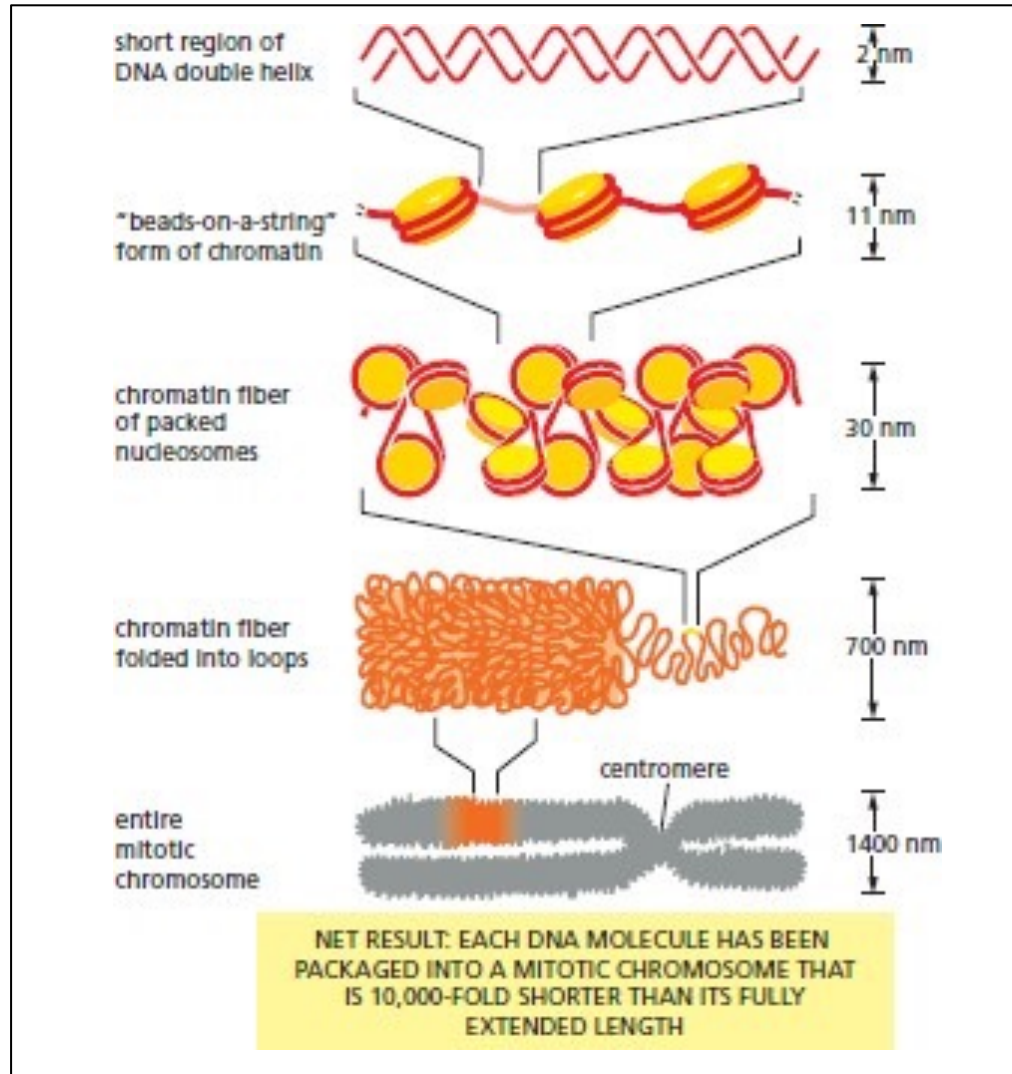


FOCUS: condensine et compaction de la chromatine

A RETENIR !

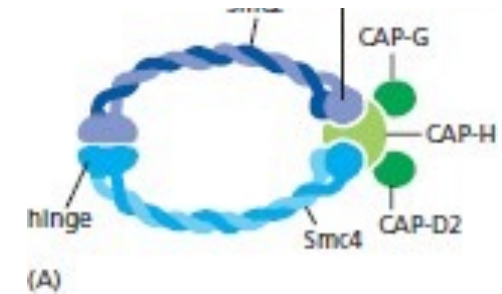
Phases de la division et événements associés

Compaction de la chromatine

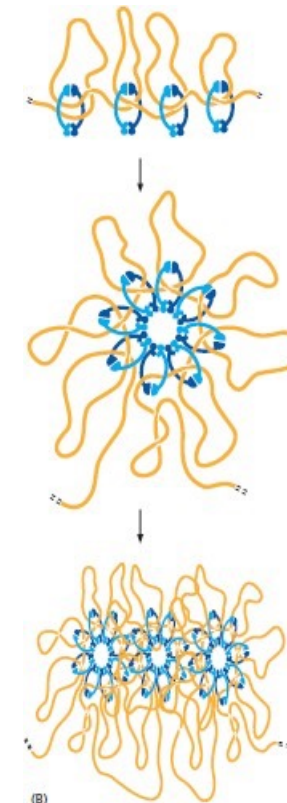


Condensine : 5 sous-unités

Domaine ATPase



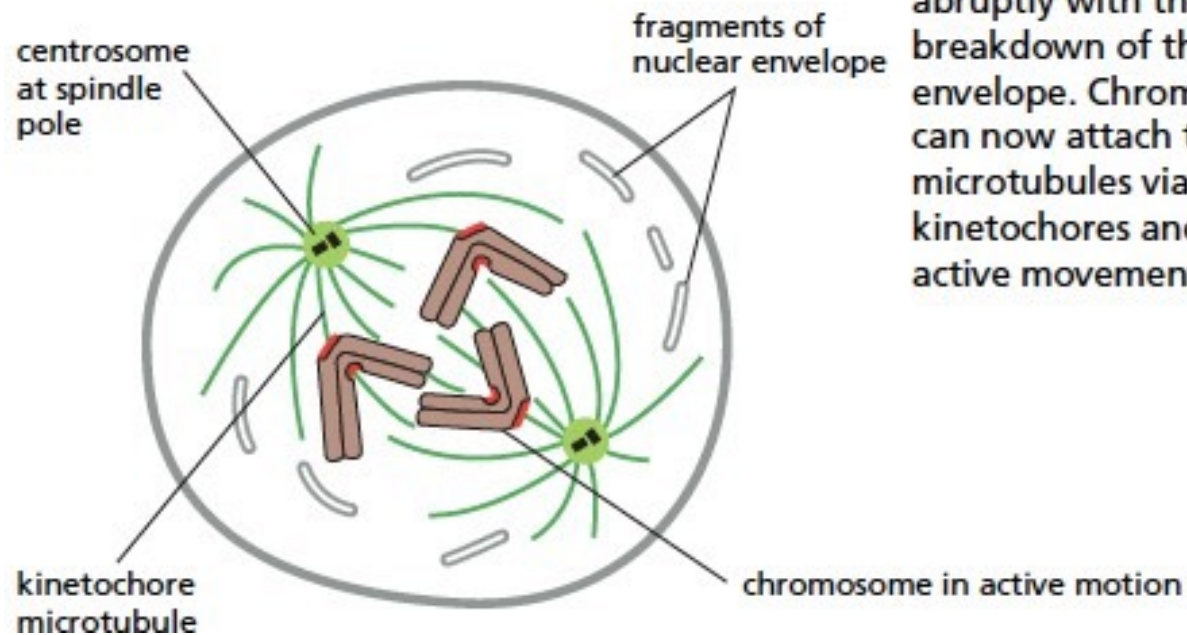
Association à l'ADN



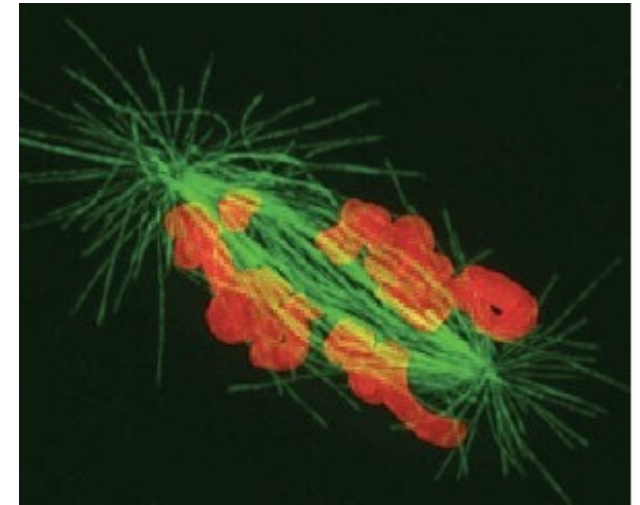
Les différentes étapes de la Mitose (M)

A RETENIR !

2 PROMETAPHASE



Prometaphase starts abruptly with the breakdown of the nuclear envelope. Chromosomes can now attach to spindle microtubules via their kinetochores and undergo active movement.

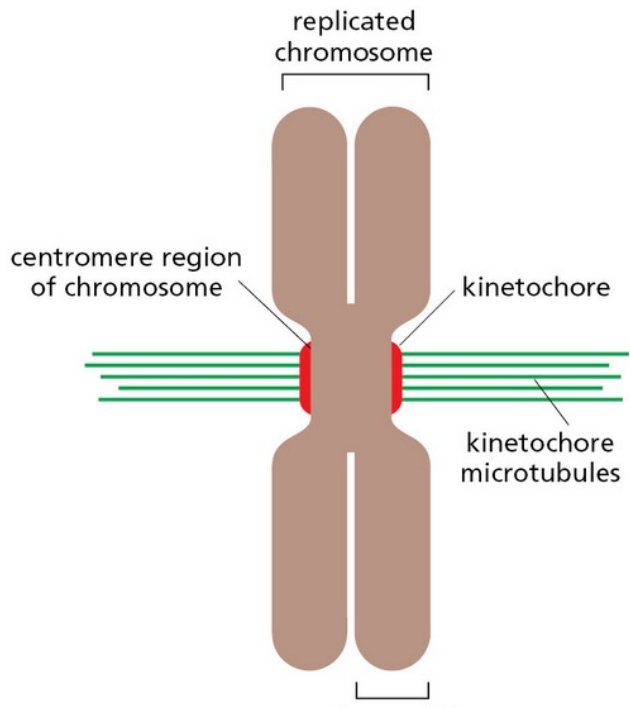


A RETENIR !

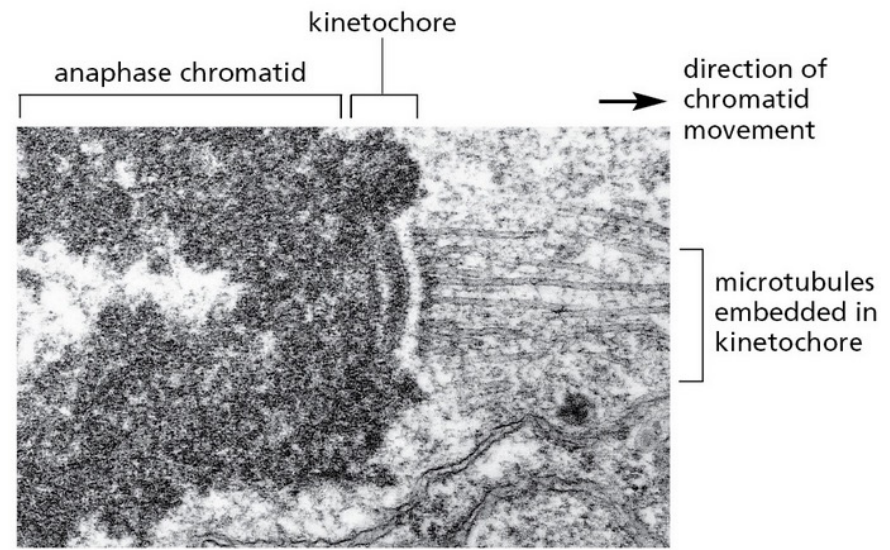
FOCUS: Les kinétochores attachent les chromatides sœurs au fuseau mitotique



(A) 2 μ m



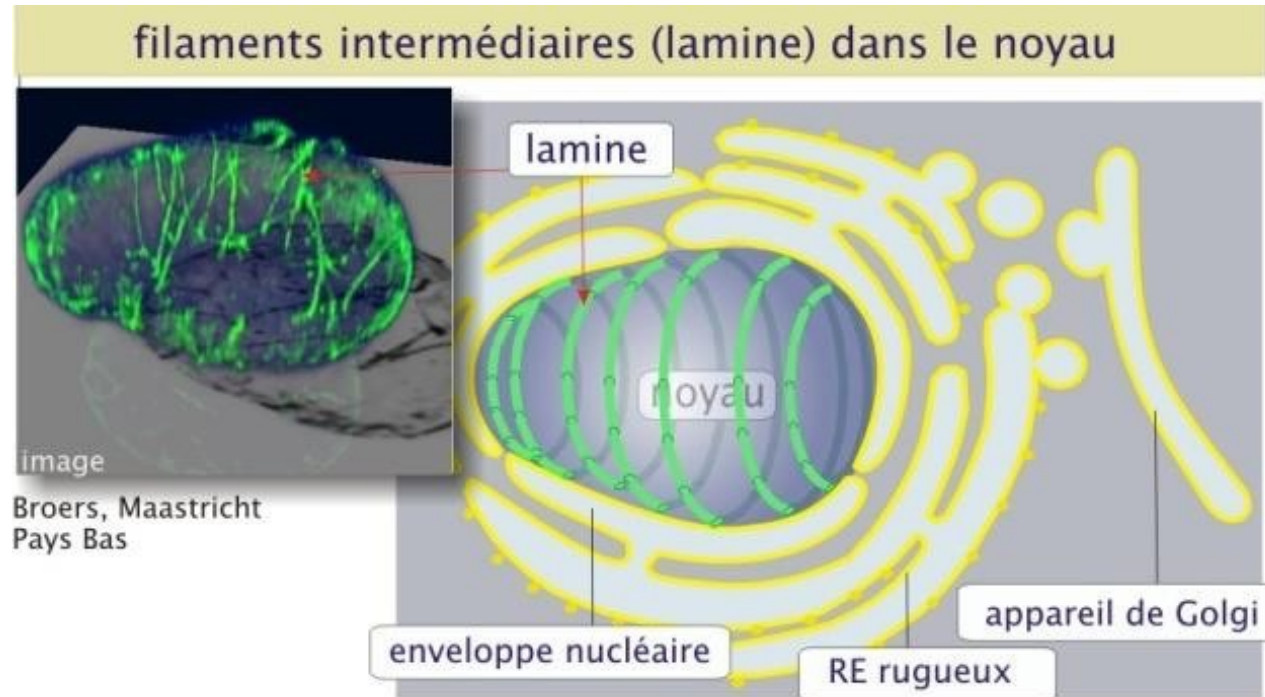
(B)



(C)

1 μ m

FOCUS: La lamina nucléaire



= réseau de lamine sous la membrane nucléaire interne.

Lors de la mitose, les lamines sont phosphorylées ce qui désintègre la lamina et permet la rupture de l'enveloppe nucléaire

Lamine et progéria (syndrome de Hutchinson-Gilford)



Scaffildi et al., 2005

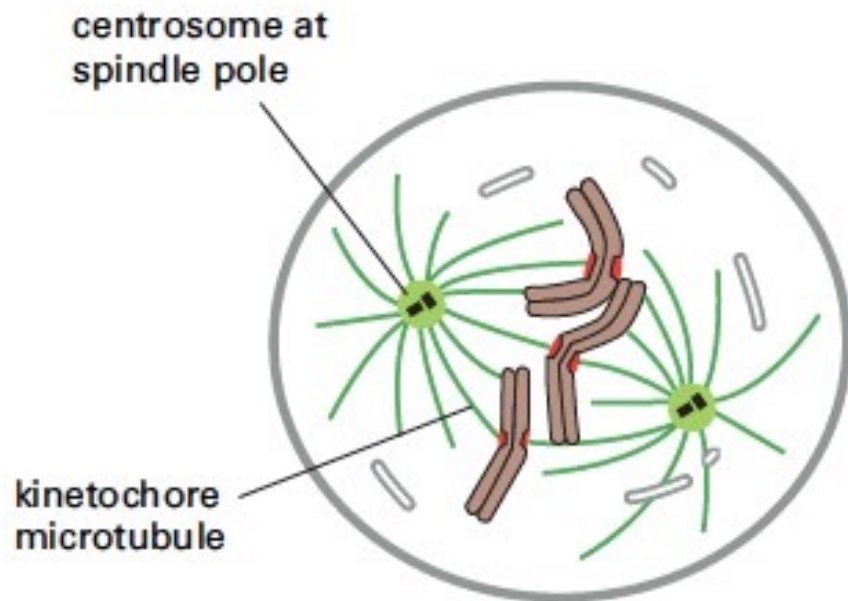
Gène LMNA → Lamine A et C. Pré-Lamine A est dans l'enveloppe nucléaire puis clivée pour entrer dans le nucléoplasme et former la lamina.

Mutation dans le progéria → Pré-Lamine A est tronquée en progérine qui reste accrochée à la membrane nucléaire et la déforme avec accolement de la chromatine (une naissance sur 4 à 8 millions!)

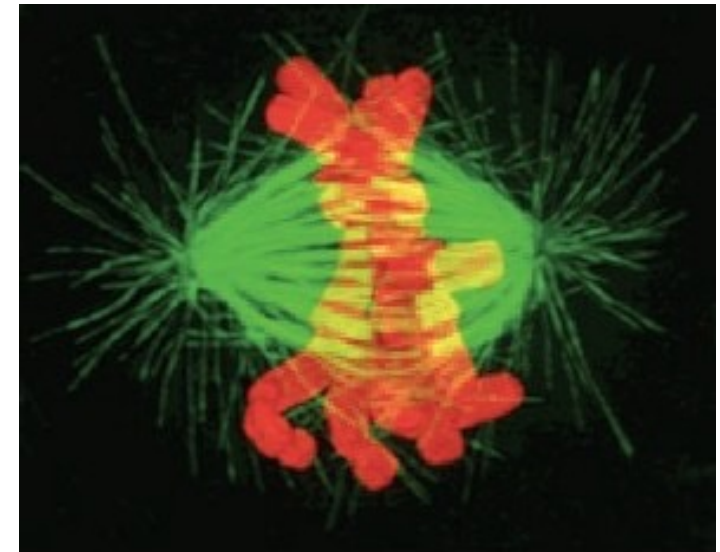
Les différentes étapes de la Mitose (M)

A RETENIR !

3 METAPHASE

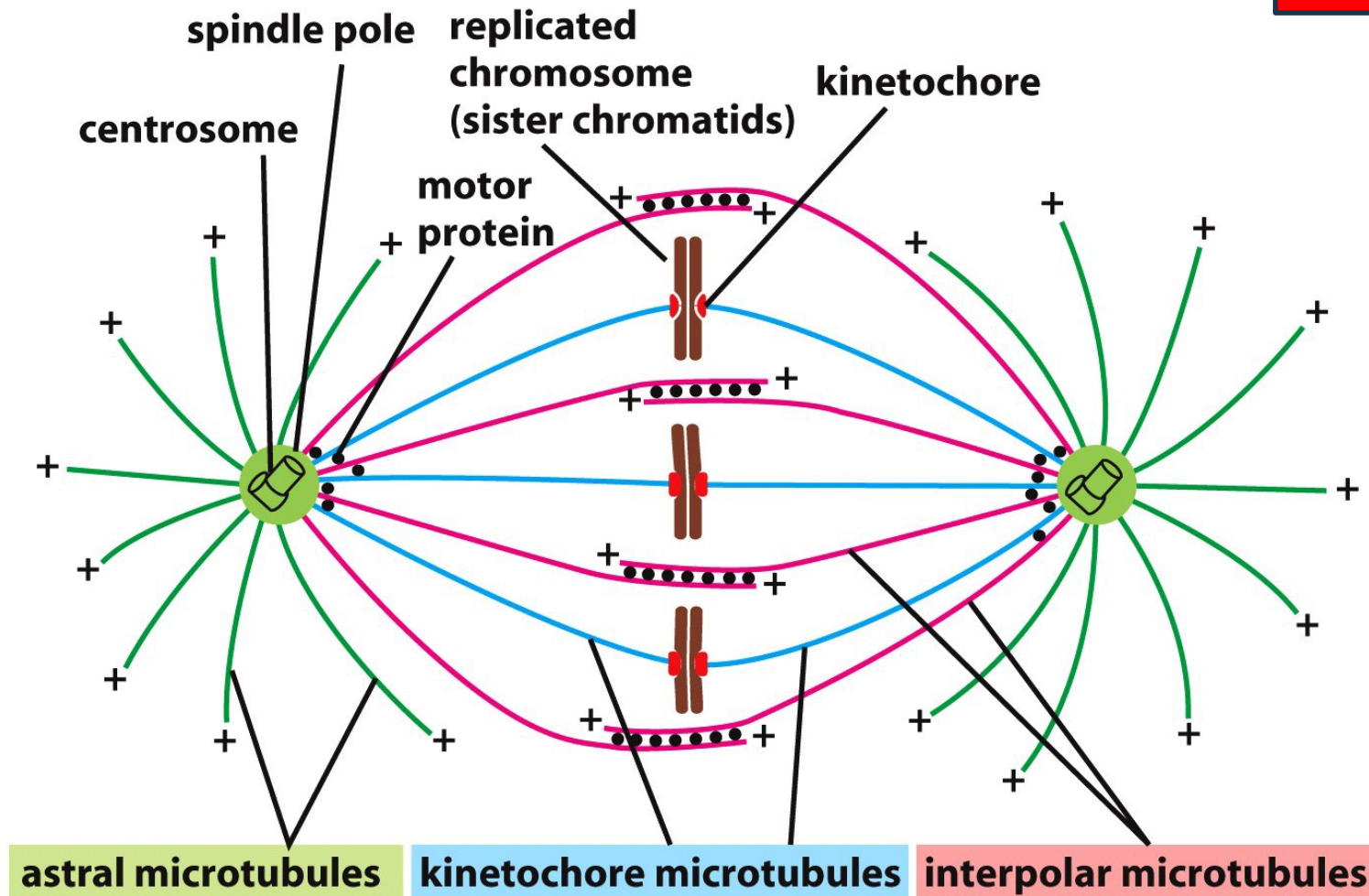


At **metaphase**, the chromosomes are aligned at the equator of the spindle, midway between the spindle poles. The kinetochore microtubules attach sister chromatids to opposite poles of the spindle.



FOCUS: Assemblage du fuseau mitotique

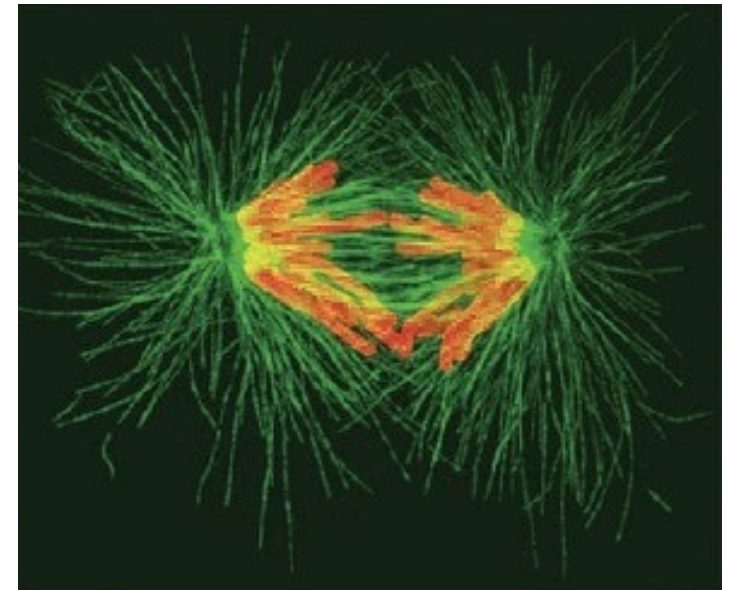
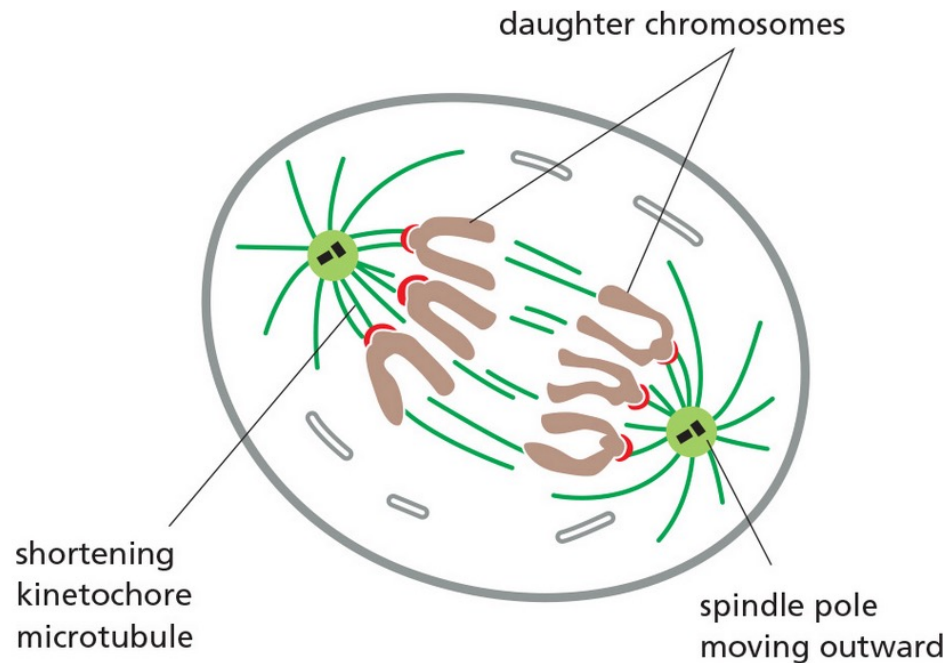
A RETENIR !



Les différentes étapes de la Mitose (M)

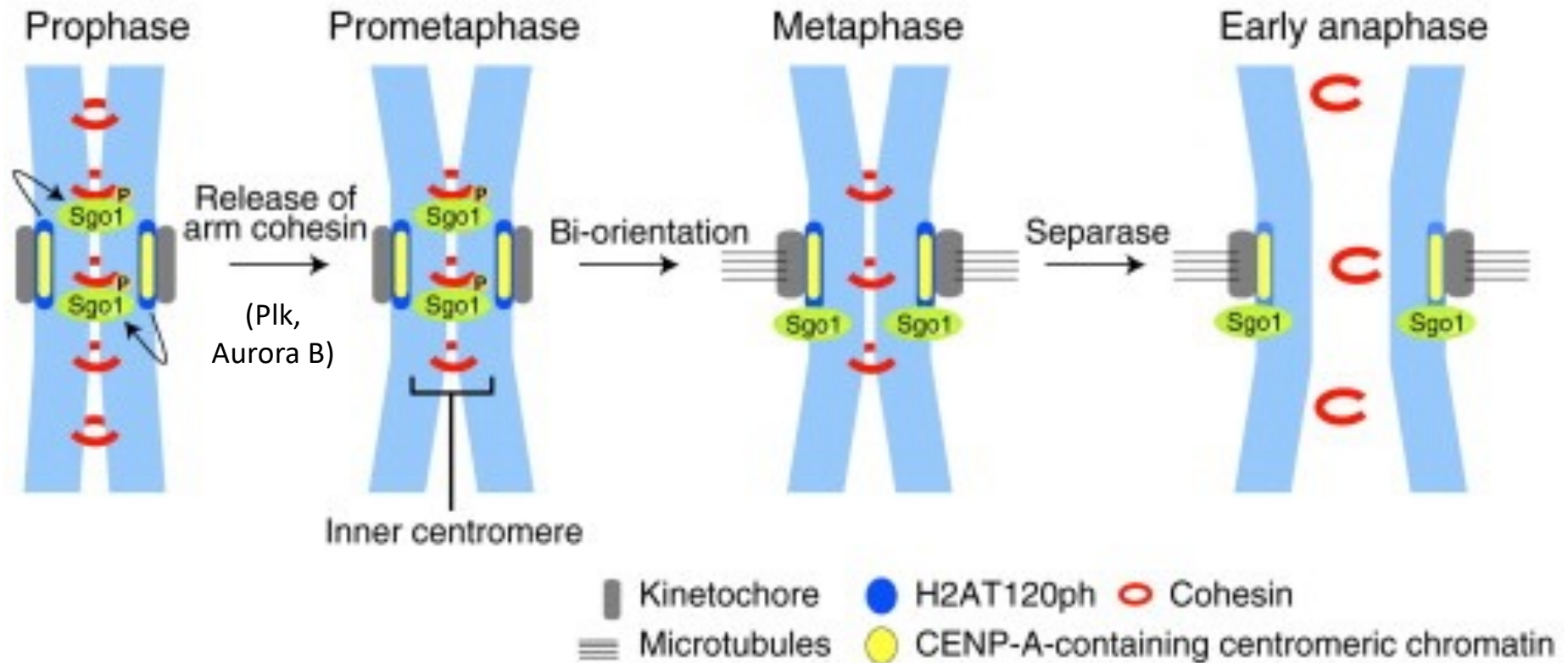
4 ANAPHASE

A RETENIR !



At **anaphase**, the sister chromatids synchronously separate to form two daughter chromosomes, and each is pulled slowly toward the spindle pole it faces. The kinetochore microtubules get shorter, and the spindle poles also move apart; both processes contribute to chromosome segregation.

FOCUS: Cycle des cohésines et Ségrégation des chromatides soeurs



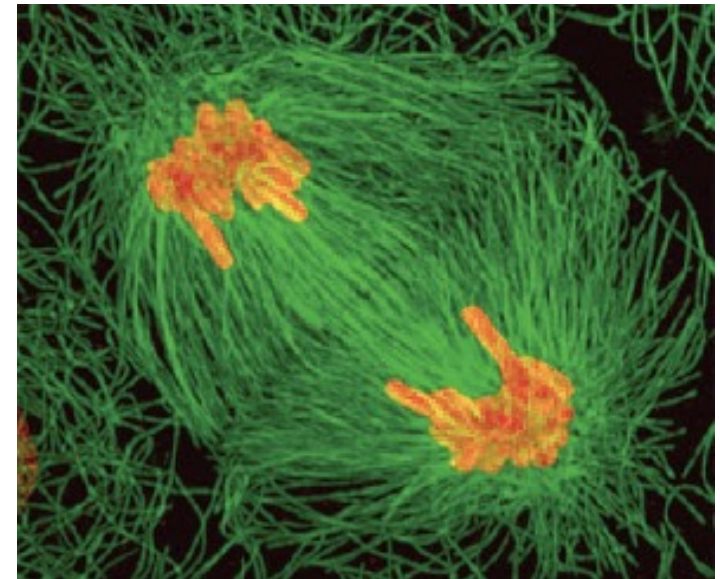
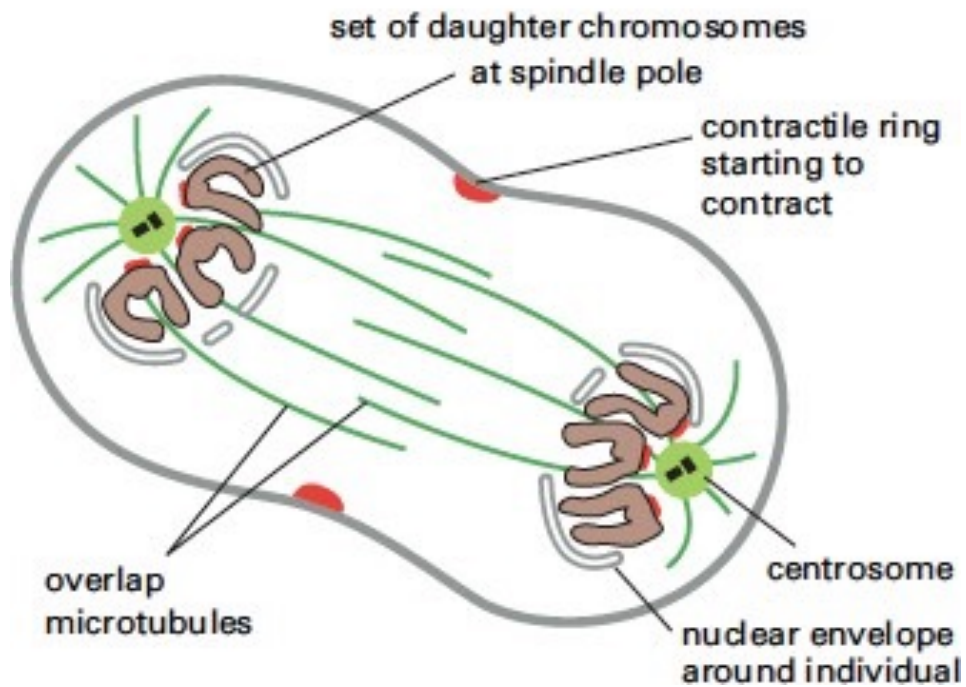
Current Biology

Sgo1 Shugoshin 1 (ange gardien!)

Les différentes étapes de la Mitose (M)

A RETENIR !

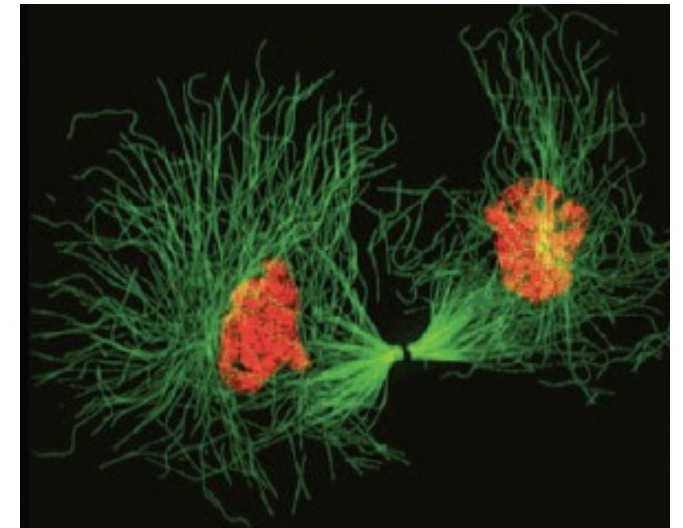
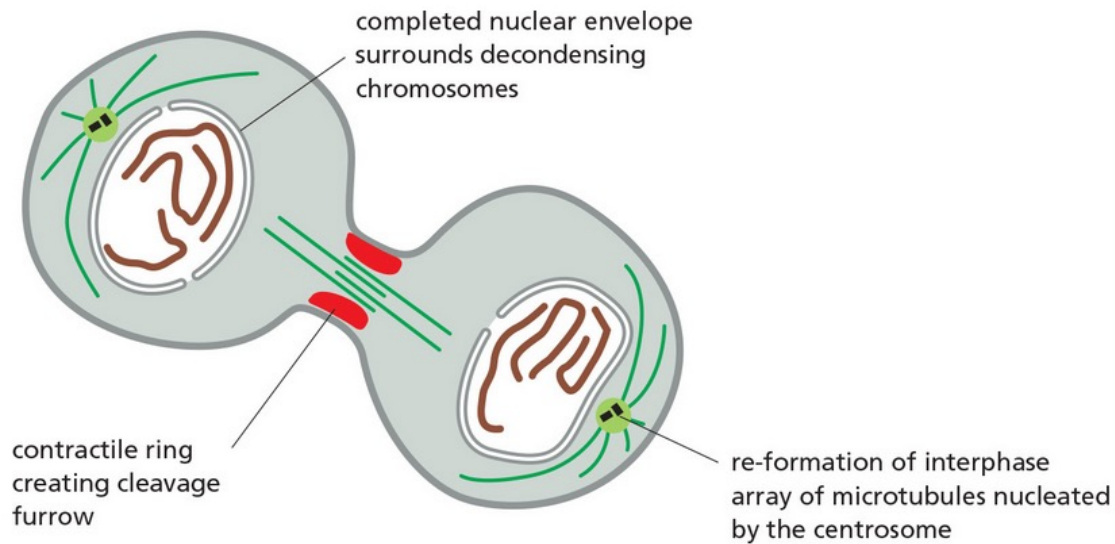
5 TELOPHASE



Les différentes étapes de la Mitose (M)

6 CYTOKINESIS (voir cours Mariane Delarue pour le cytokinèse chez les végétaux)

A RETENIR !



During **cytokinesis**, the cytoplasm is divided in two by a contractile ring of actin and myosin filaments, which pinches the cell in two to create two daughters, each with one nucleus.

LA DIVISION CELLULAIRE

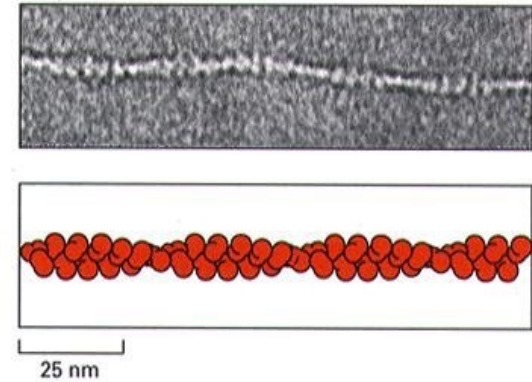
II-RÔLES DU CYTOSQUELETTE



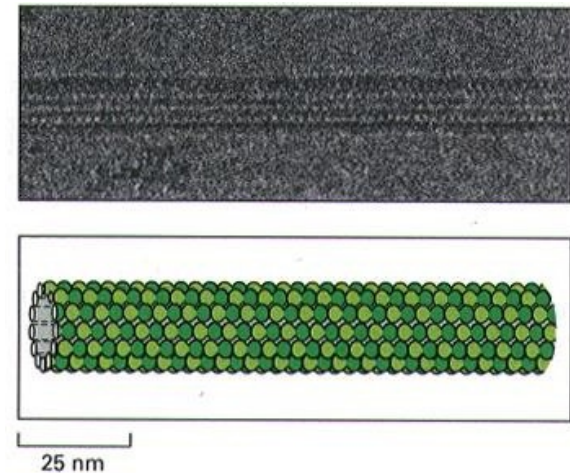
.... le(s) cytosquelette(s)

A RETENIR !

A - MICROFILAMENTS D' ACTINE
Diamètre 8 nm environ

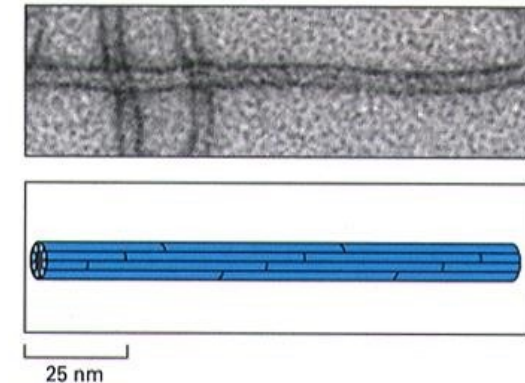


B - MICROTUBULES de TUBULINE
Diamètre 25 nm



C - FILAMENTS INTERMEDIAIRES
Diamètre 10 nm
environ 6 types de
filaments

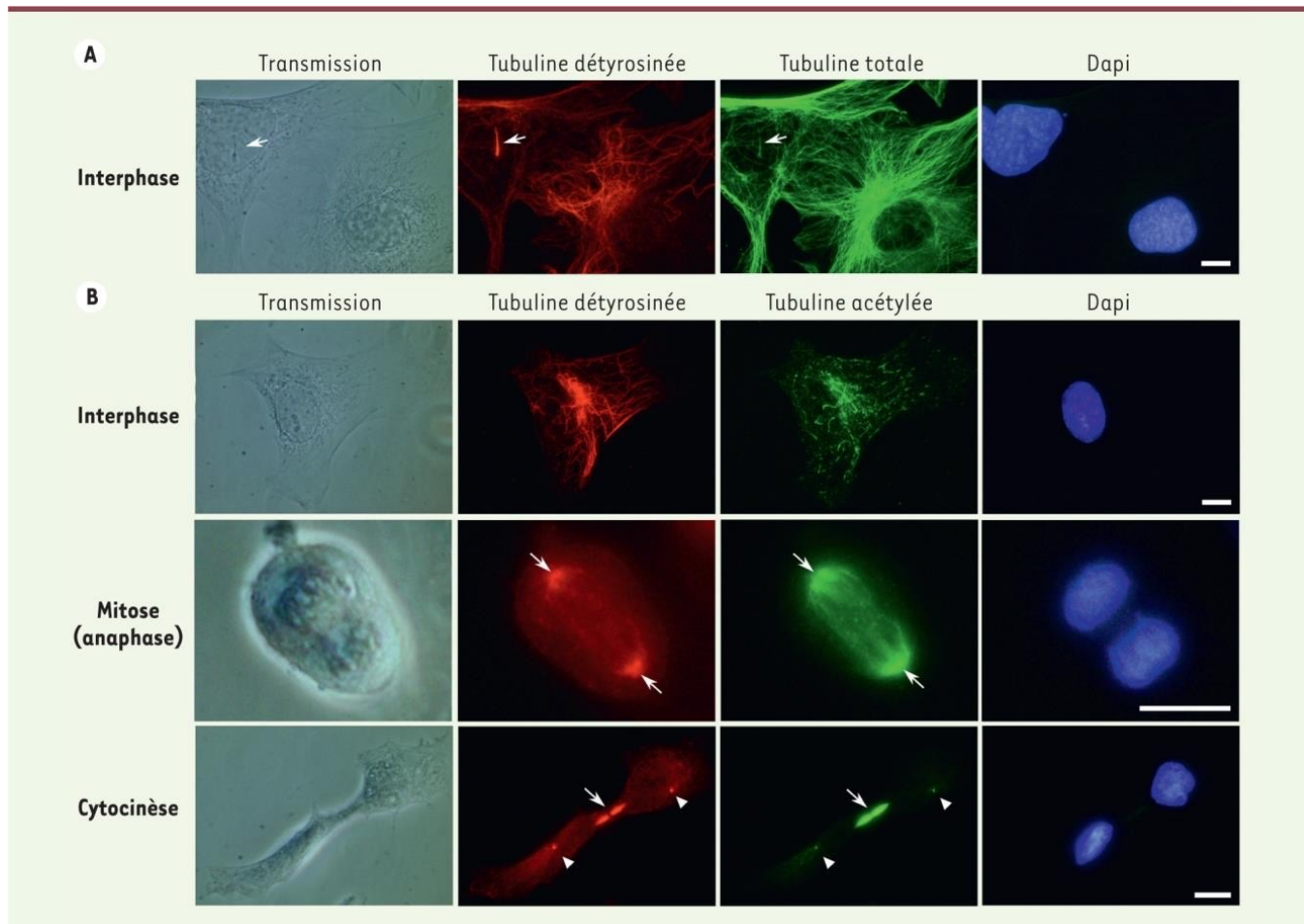
de composition et de fonction différentes
Ils différent selon le type cellulaire



A/ Les microtubules de tubulines: Rôles au cours de la Mitose

Tubulines et microtubules

La base = 2 protéines α et β de 50 kDa (85-90% homologie) issues de plusieurs gènes pour les 2 sous-unités

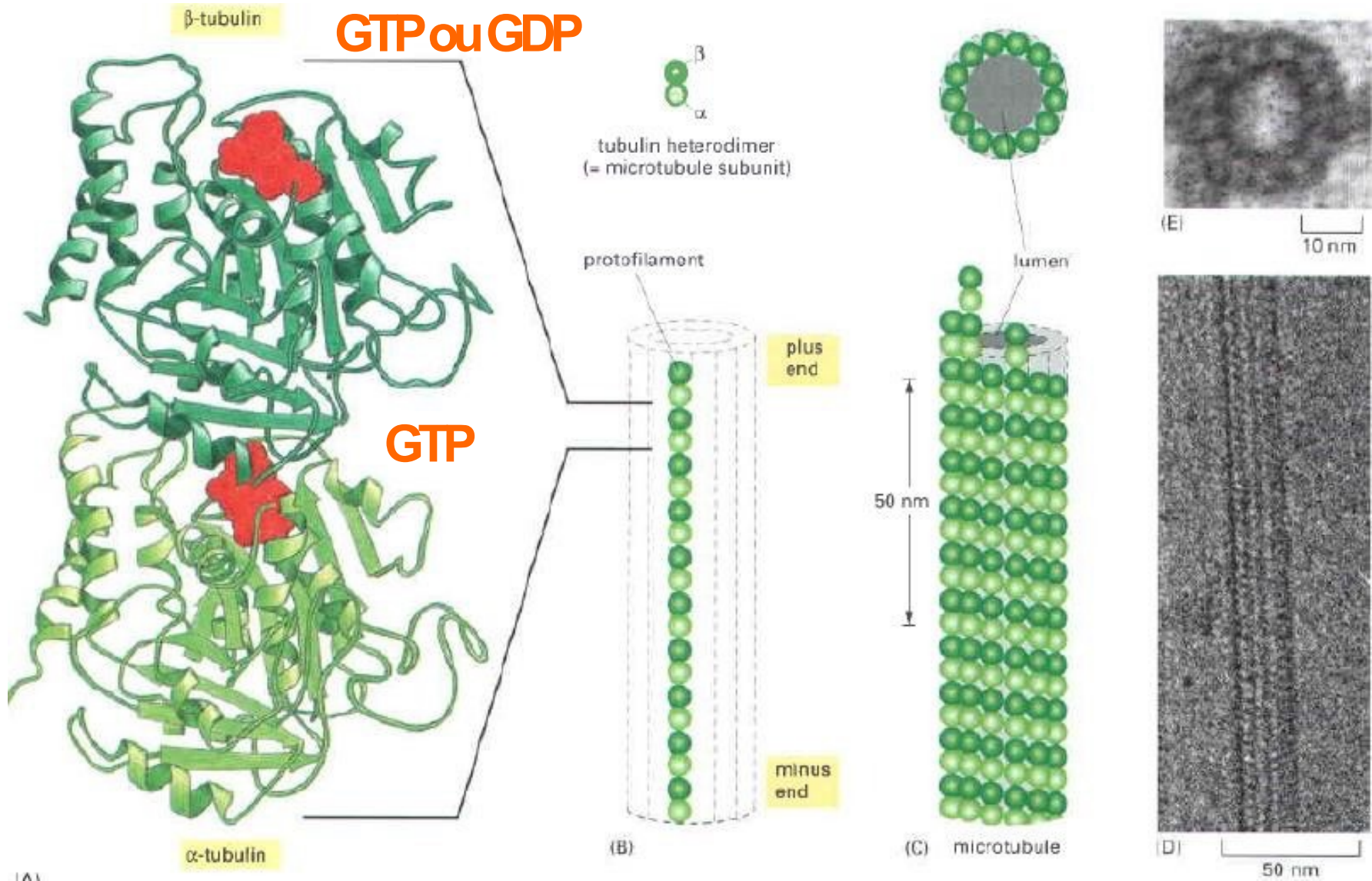


MEF

Sadoul, 2018

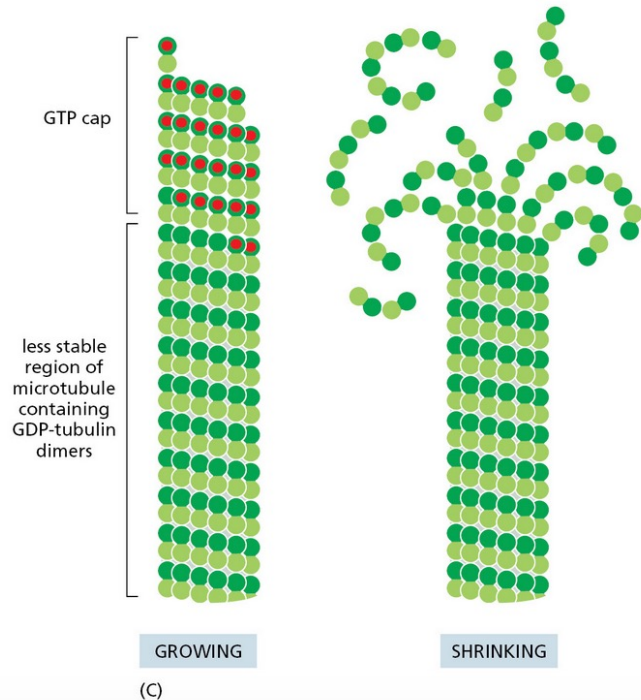
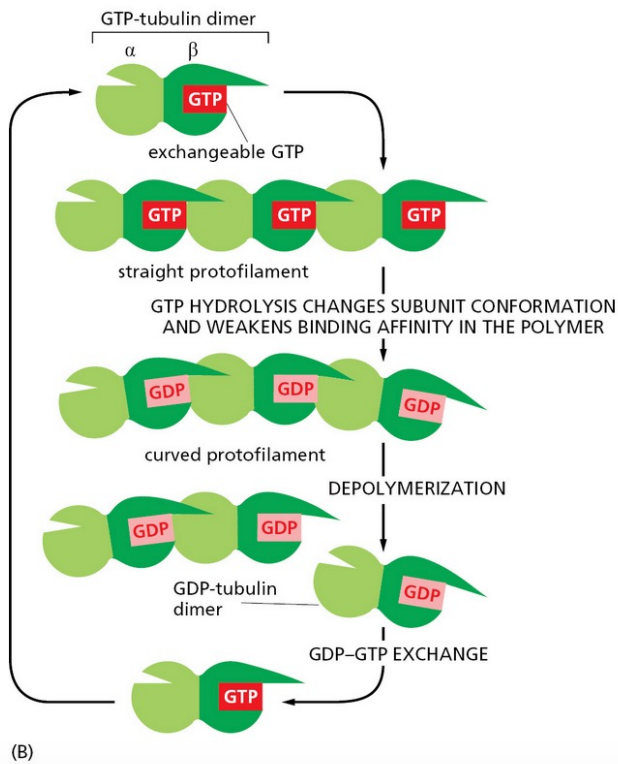
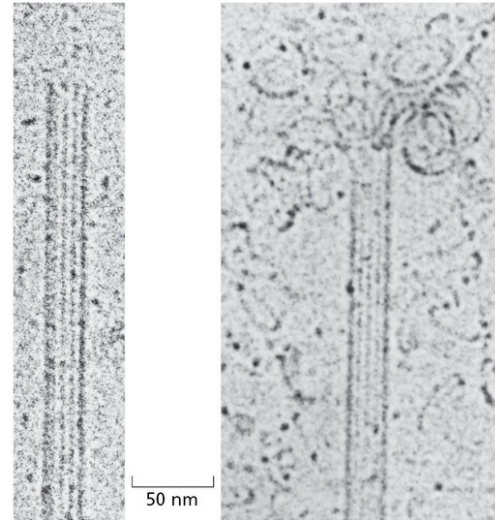
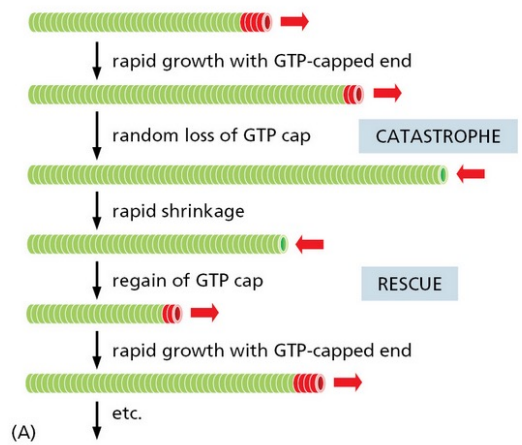
Assemblage des microtubules

A RETENIR !



Dynamique des microtubules

A RETENIR !



Rôle tubuline γ (TuRC)

A RETENIR !

Tovey et al., 2018

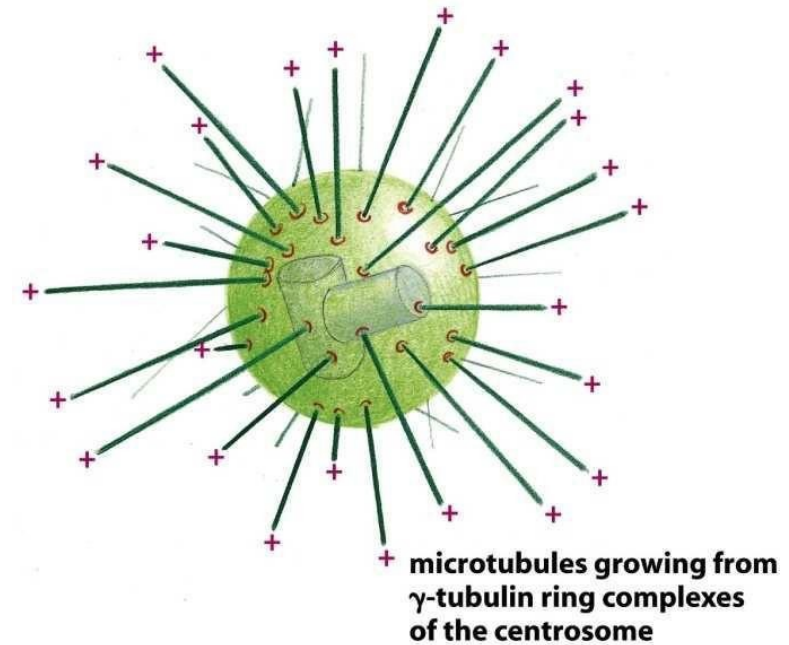
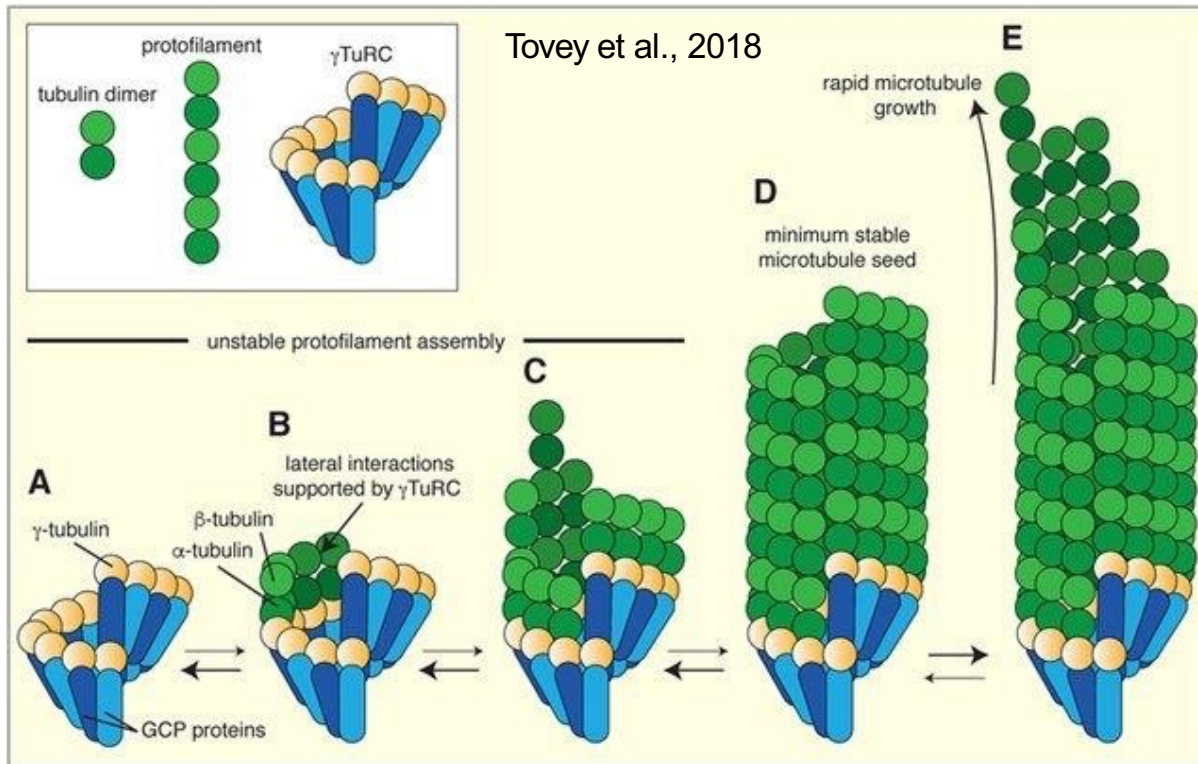
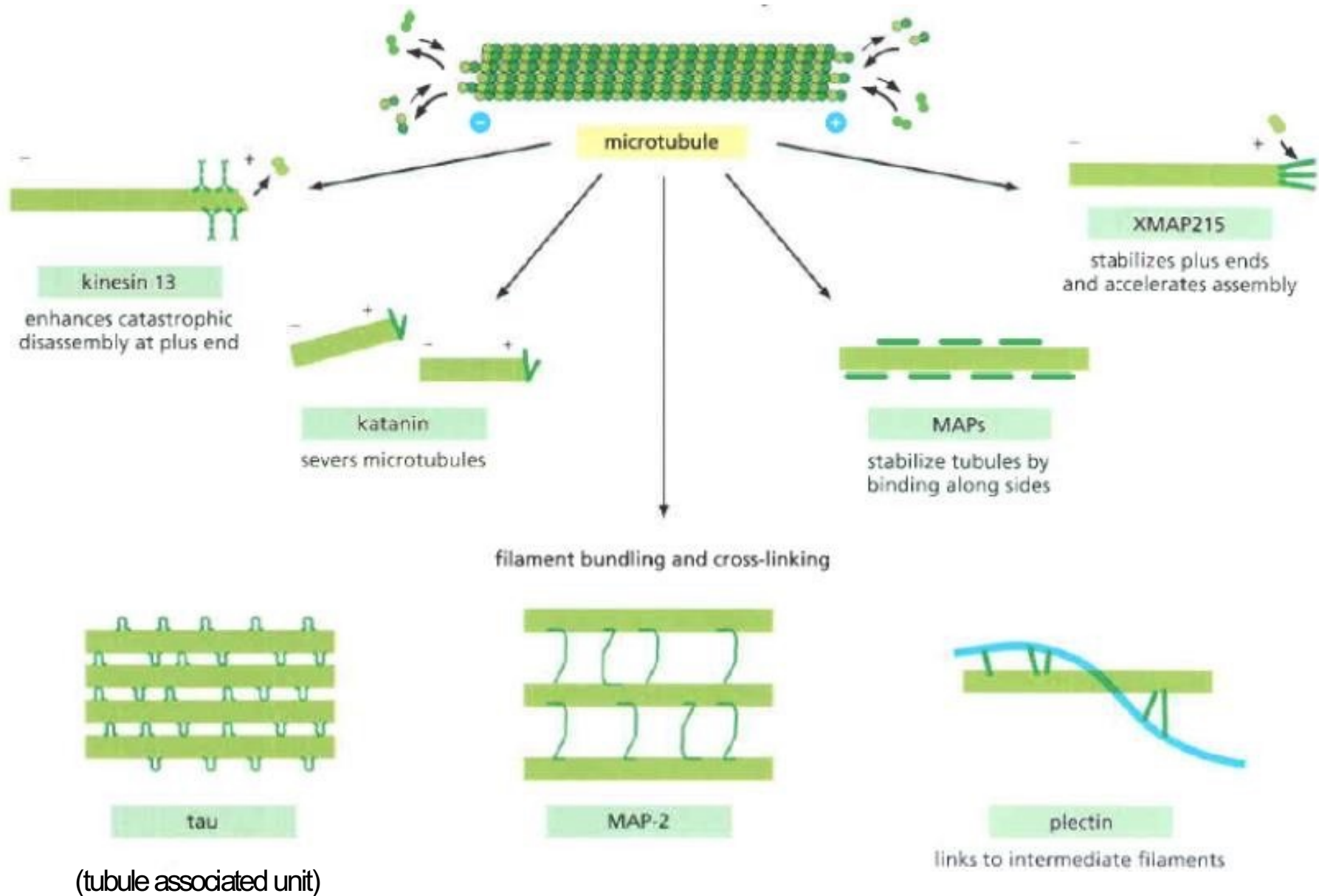


Figure 16-30b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

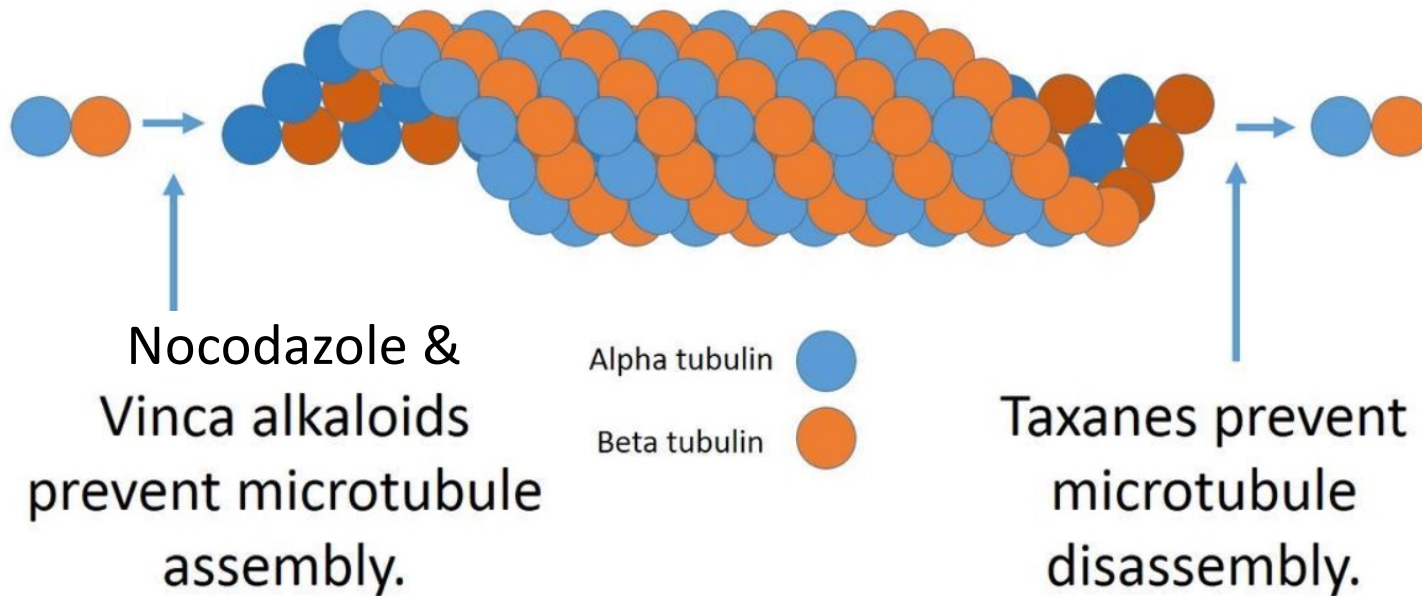
Nucléation puis allongement des protofilaments

(Dé-)Stabilisation des microtubules



Des « poisons » du fuseau qui interfèrent avec la dynamique des microtubules sont utilisés comme agents anticancéreux

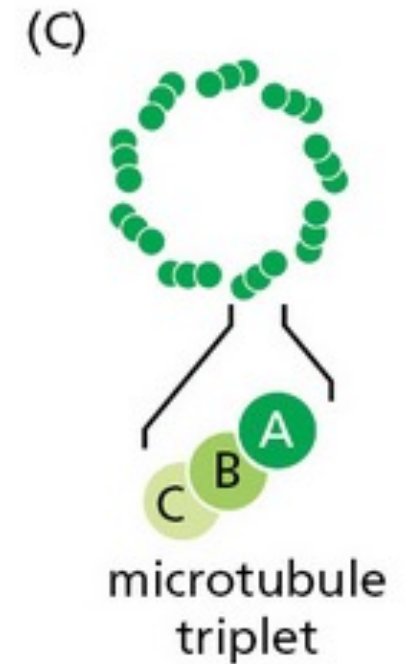
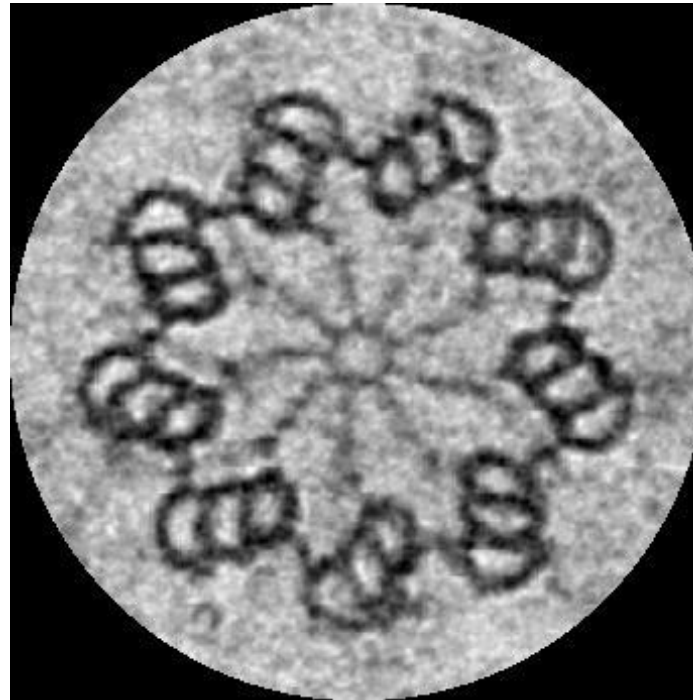
A RETENIR !



Organisation des microtubules

A RETENIR !

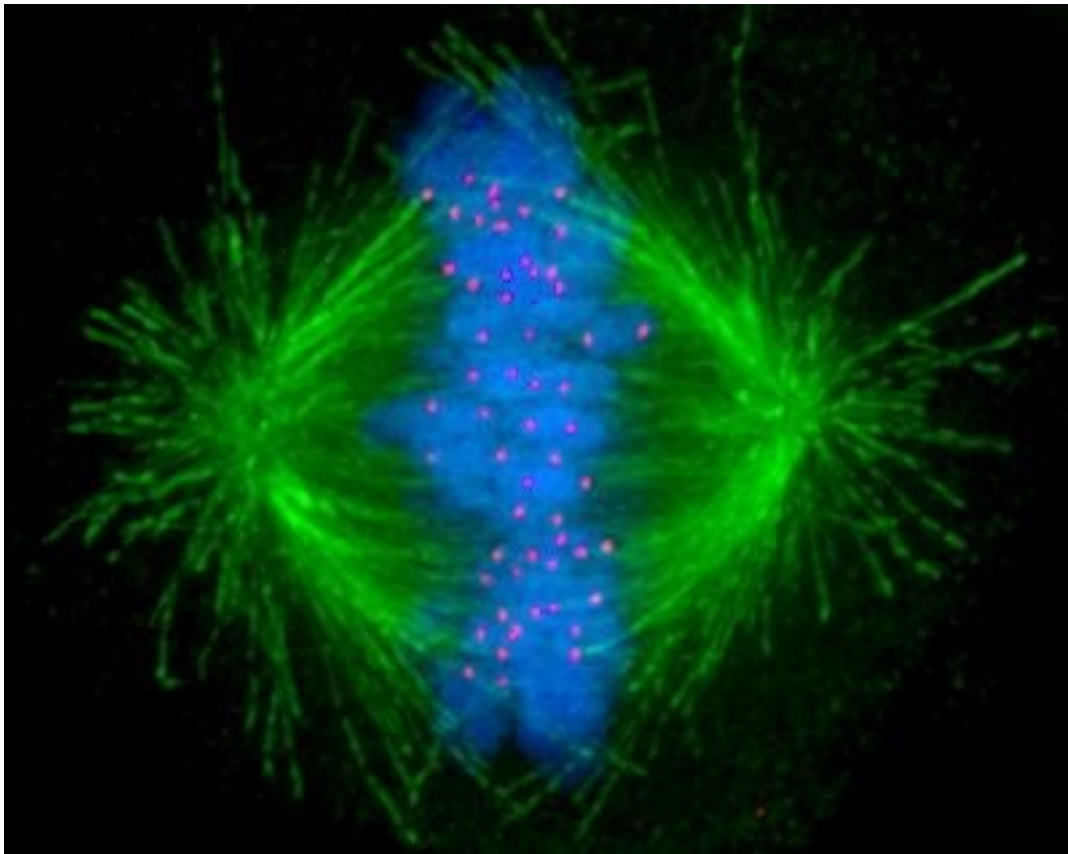
. Morphogénèse cellulaire: microtubules de la cellule animale



Centrosome = 2 centrioles perpendiculaires
+ matériel péricentriolaire

Organisation des microtubules

. Fuseau mitotique

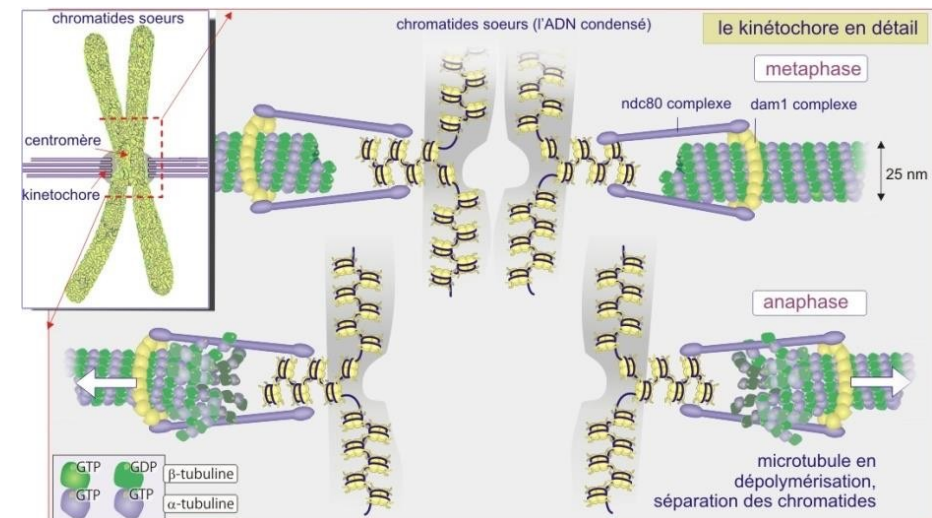


Immunofluorescence:

Vert: tubuline β

Rose: kinétochores

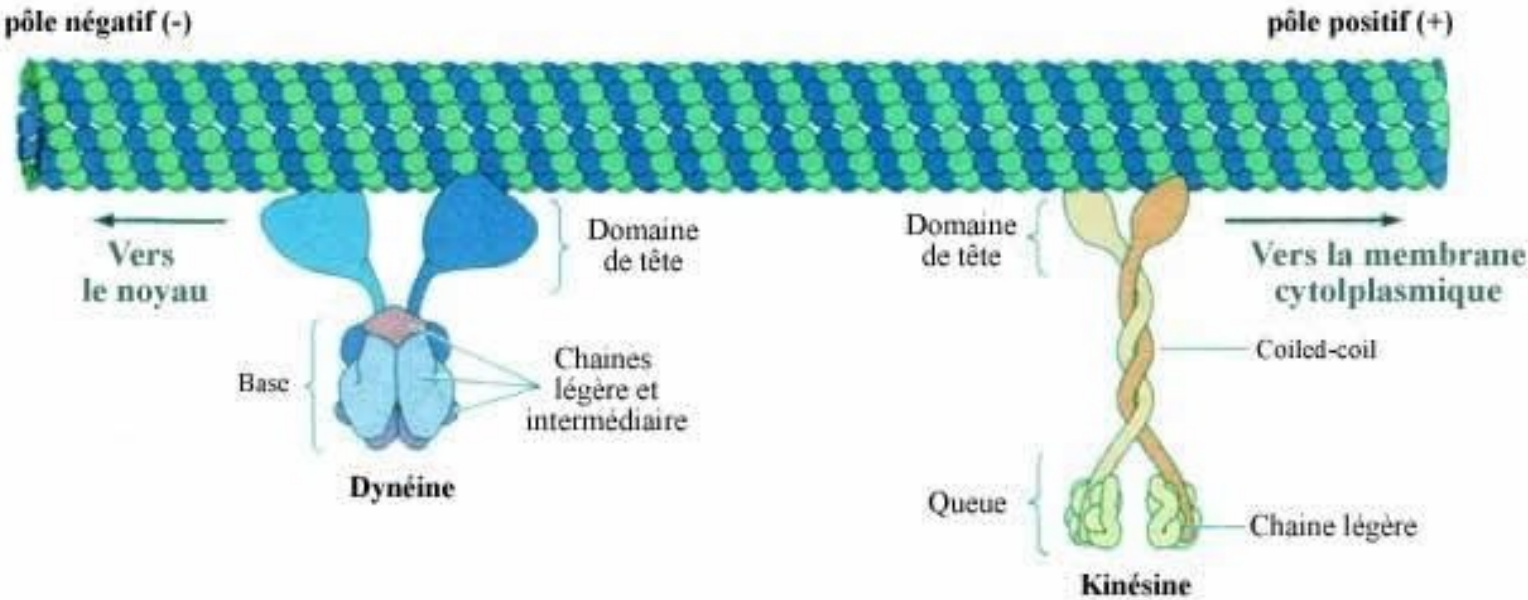
Bleu: chromosomes





**Moteurs
moléculaires:
Kinésines et
Dynéines**

Les kinésines et les dynéines

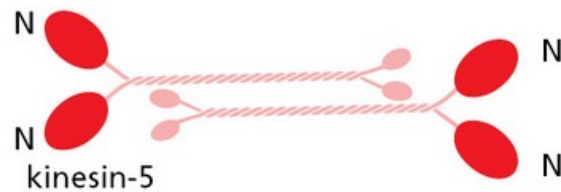


FOCUS: Les kinésines

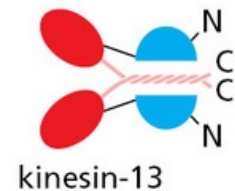
A RETENIR !



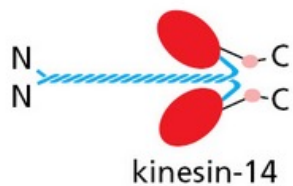
Impliquées dans le transport de cargo
le long des microtubules
(Se déplace vers l'extrémité +)



Impliquées dans le glissement des microtubules
Interpolaires lors de l'anaphase B
(Se déplace vers l'extrémité +)

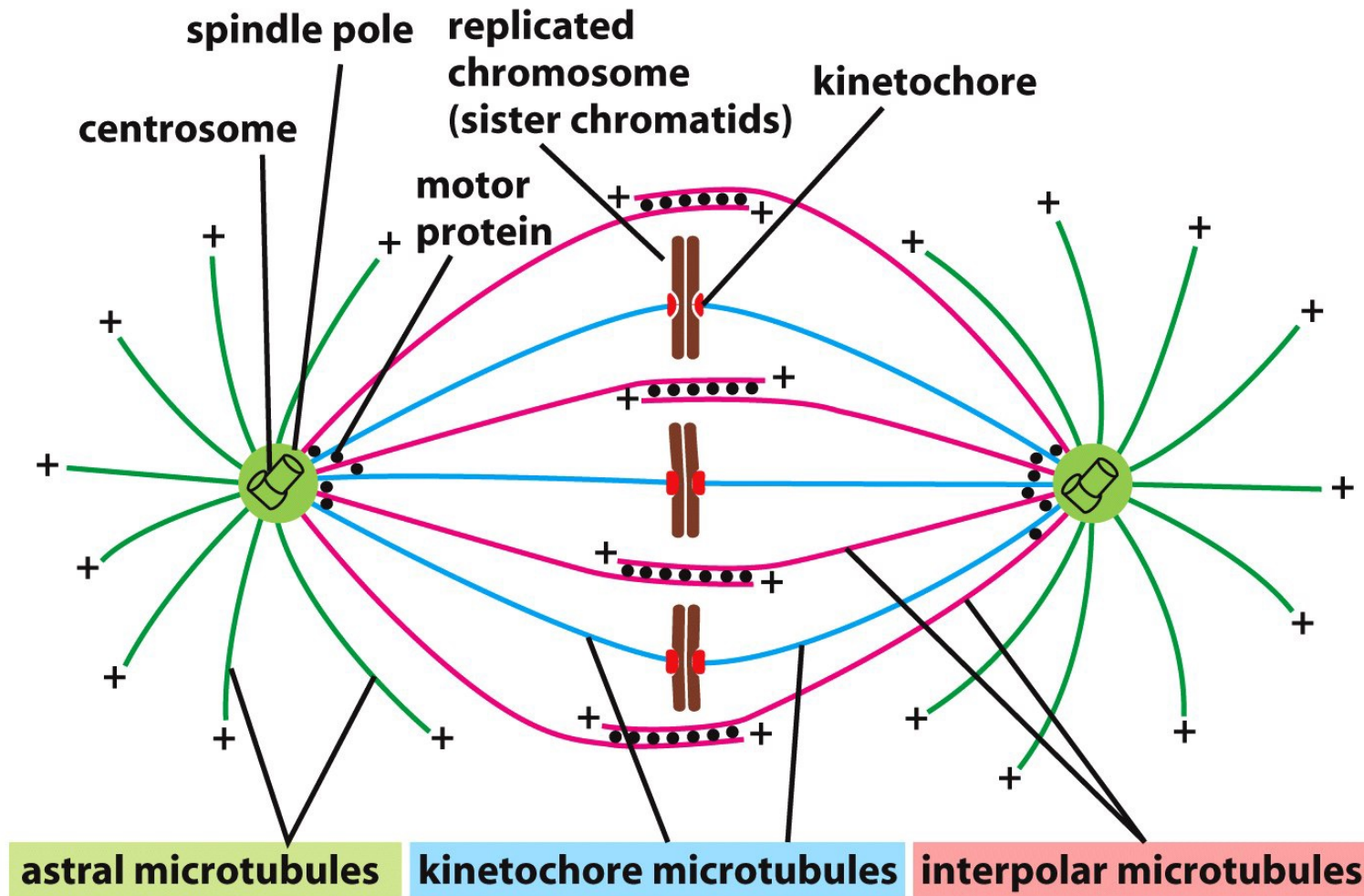


Favorise la dépolymérisation des microtubules
(Se déplace vers l'extrémité +)

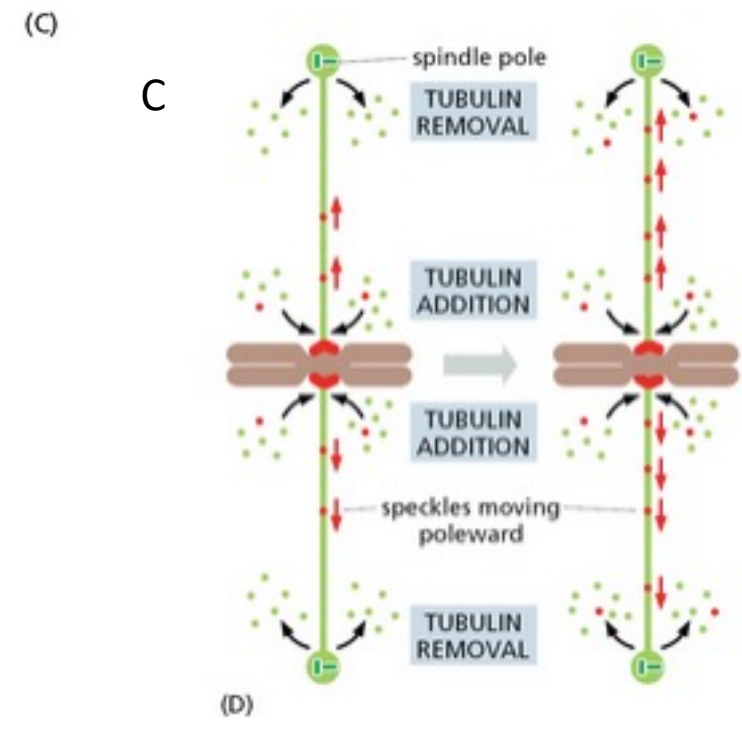
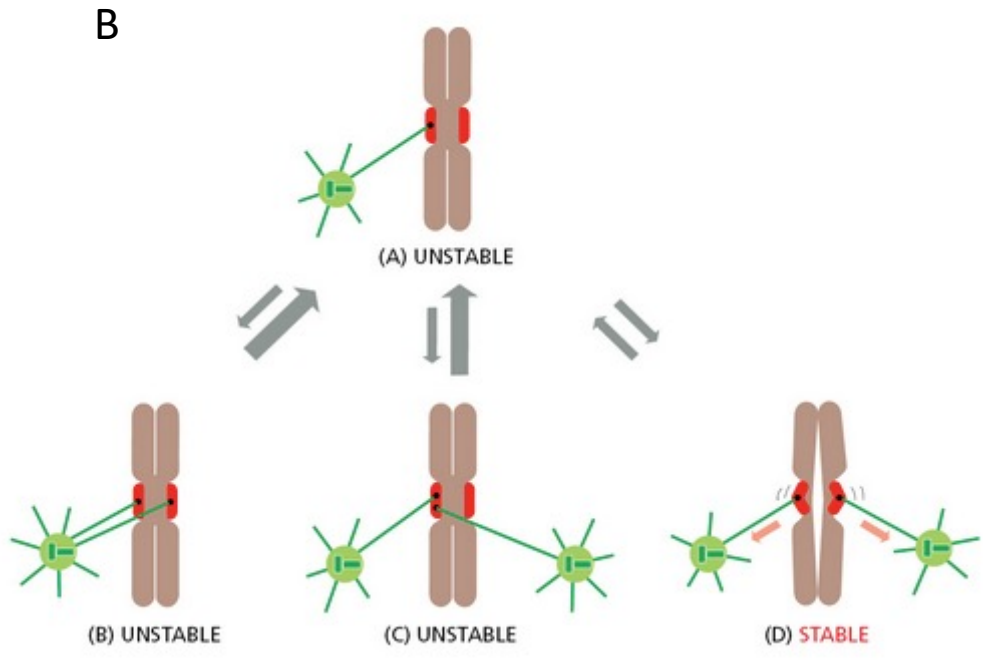
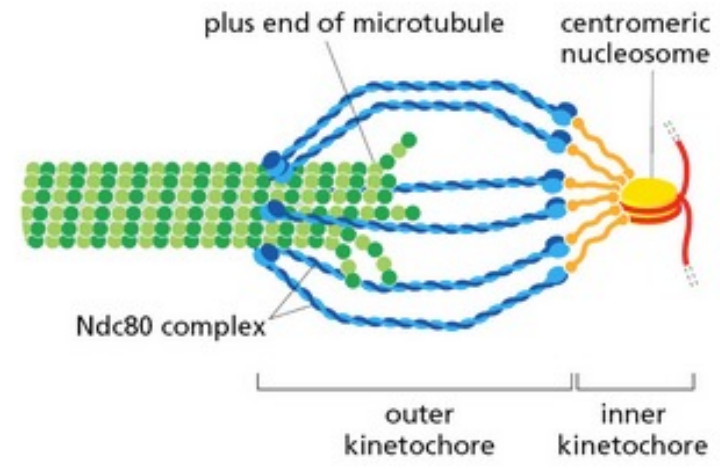
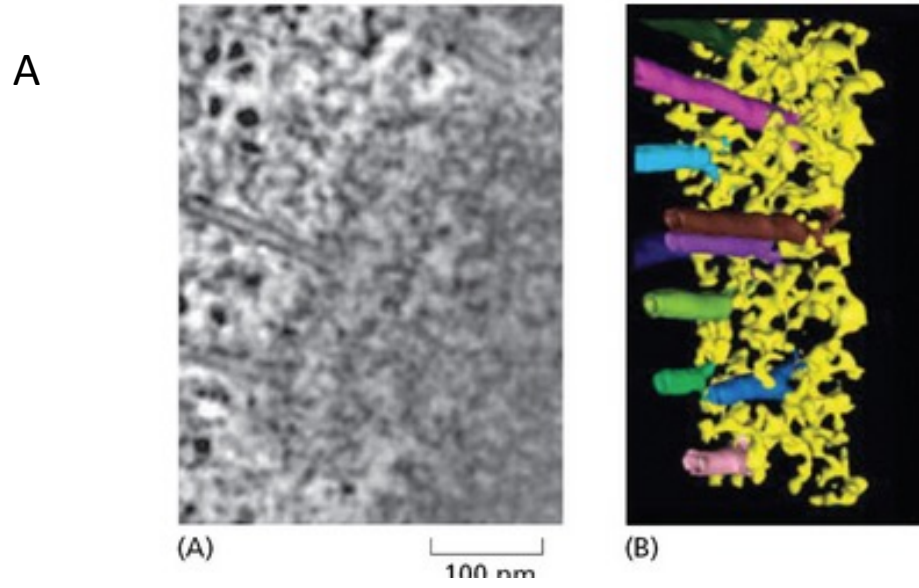


(Se déplace vers l'extrémité -)

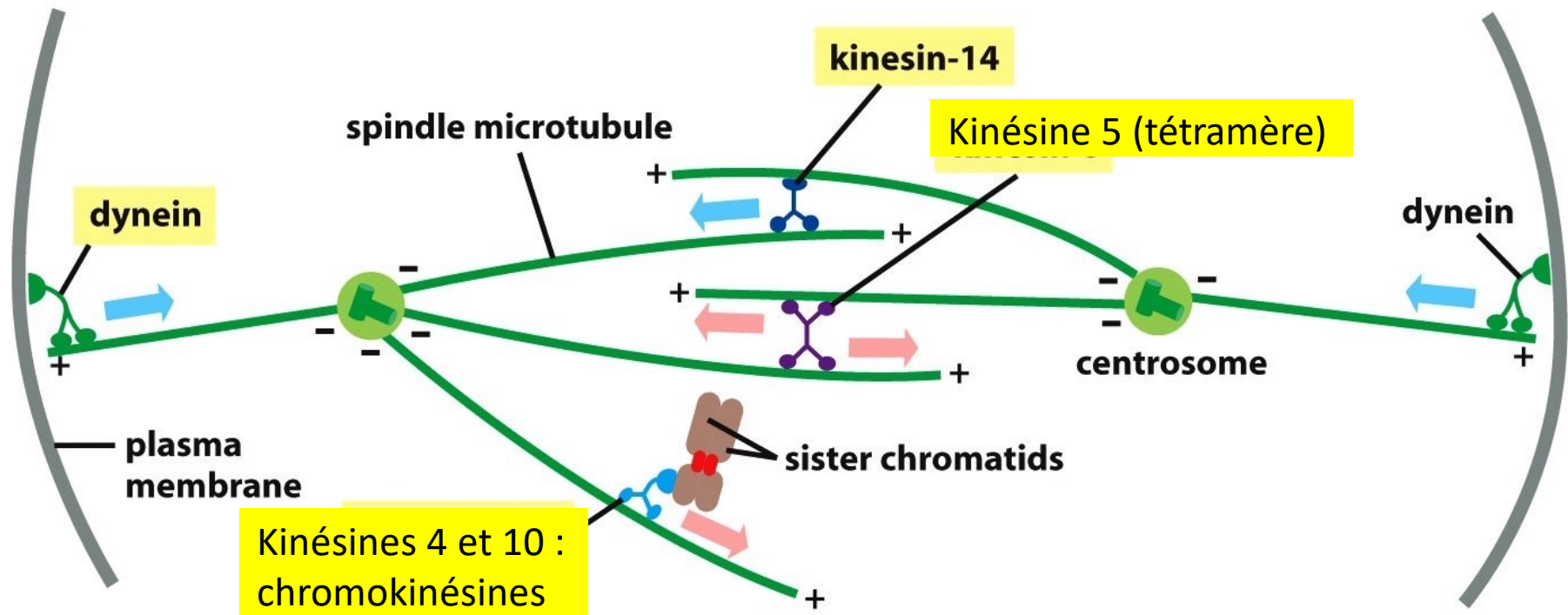
FOCUS: Assemblage du fuseau mitotique



Attachement des chromosomes au fuseau mitotique



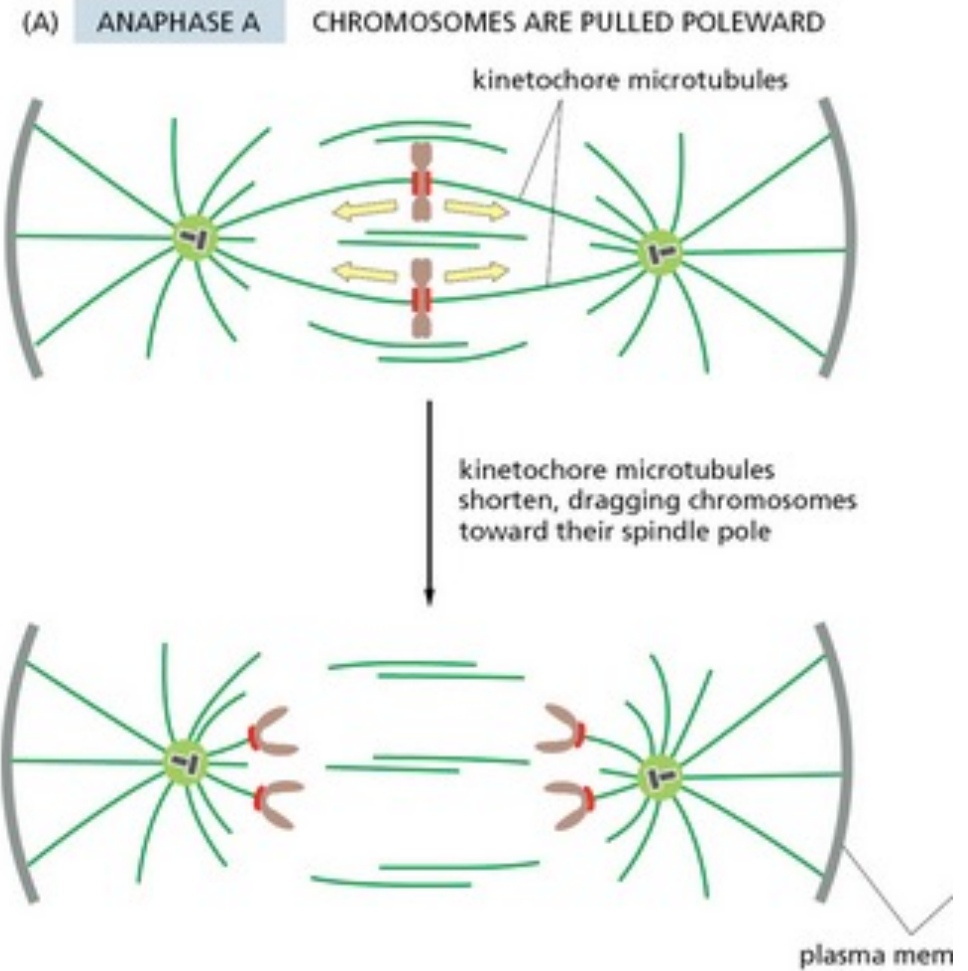
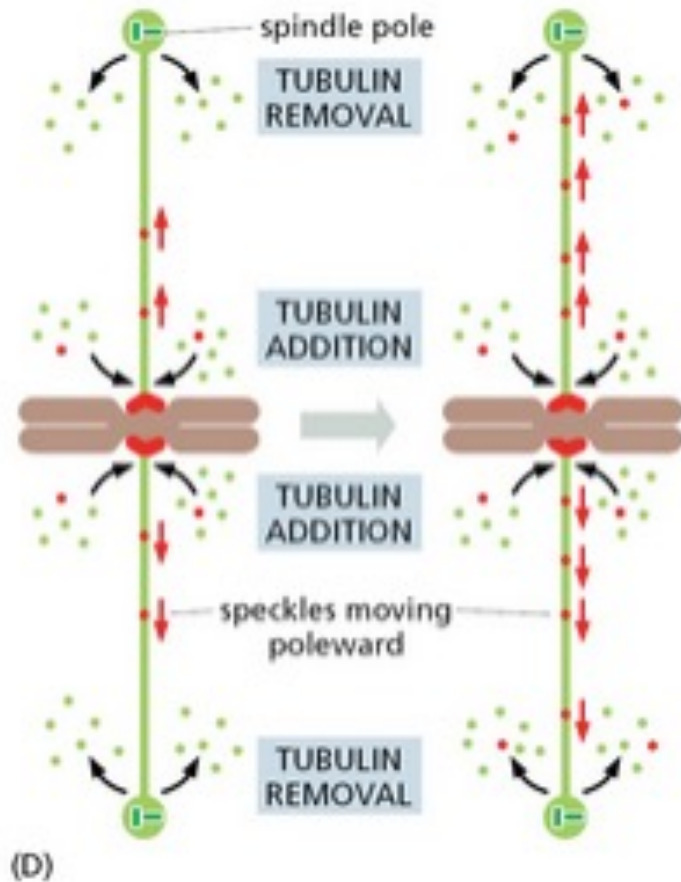
Mise en place du fuseau



Mise en place du fuseau coordonnée par dynéine et kinésine

Transition métaphase - anaphase

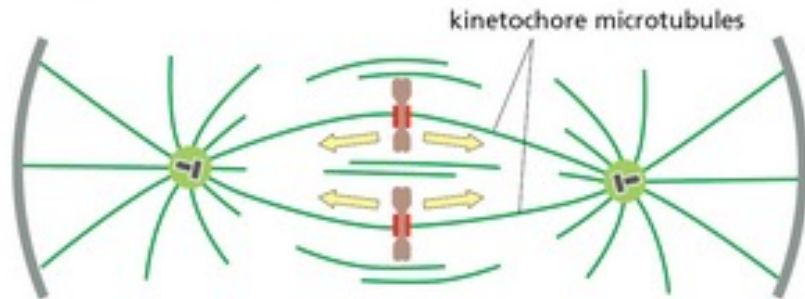
A RETENIR !



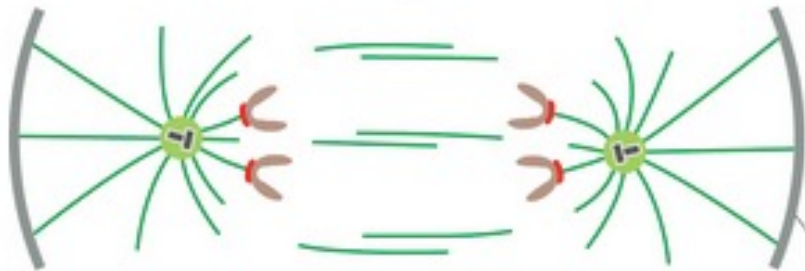
Anaphase

A RETENIR !

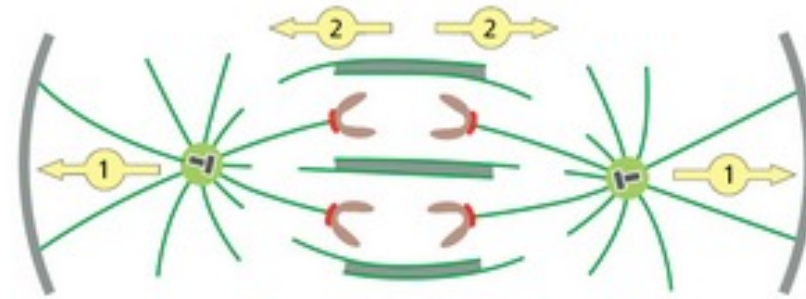
(A) ANAPHASE A CHROMOSOMES ARE PULLED POLEWARD



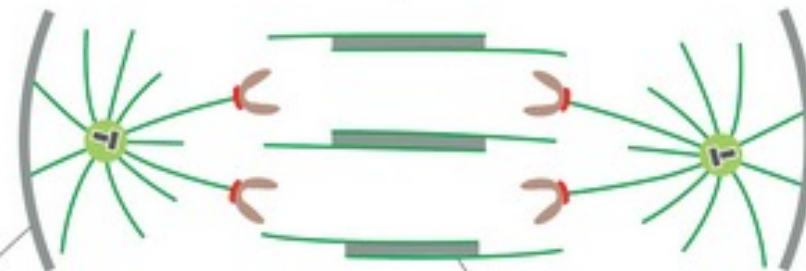
kinetochore microtubules shorten, dragging chromosomes toward their spindle pole



(B) ANAPHASE B POLES ARE PUSHED AND PULLED APART



a pulling force at the cell cortex (1) drags the two poles apart; a sliding force between antiparallel microtubules at the spindle center (2) pushes the poles apart

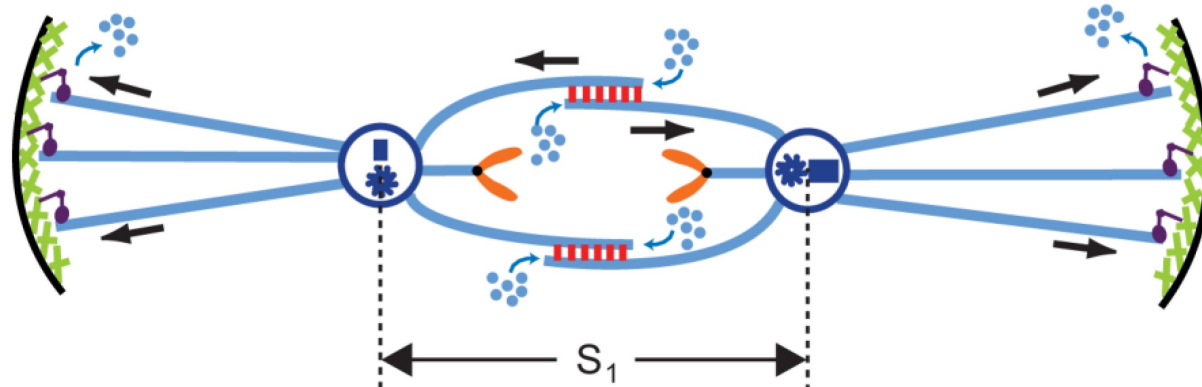


plasma membrane

microtubule growth at plus ends of microtubules helps push the poles apart

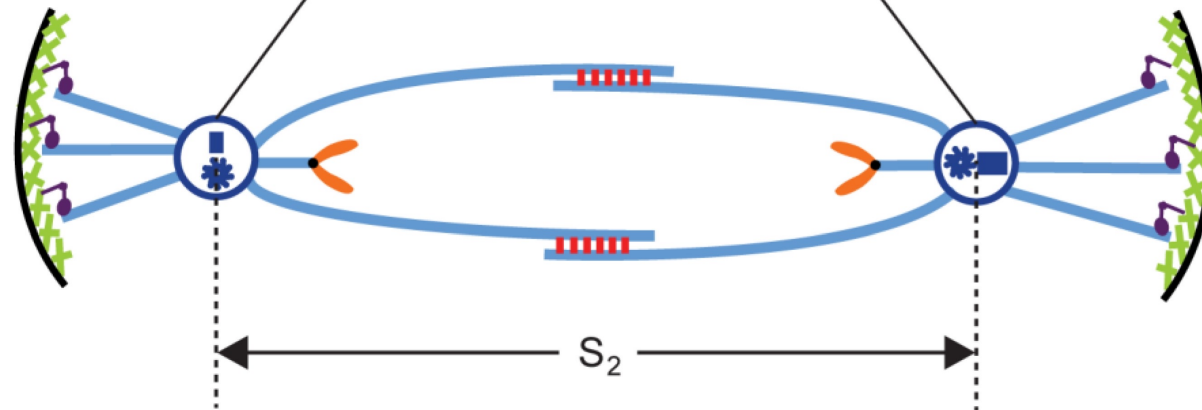
ANAPHASE

b. Early Anaphase B (poleward flux off)



Anaphase B

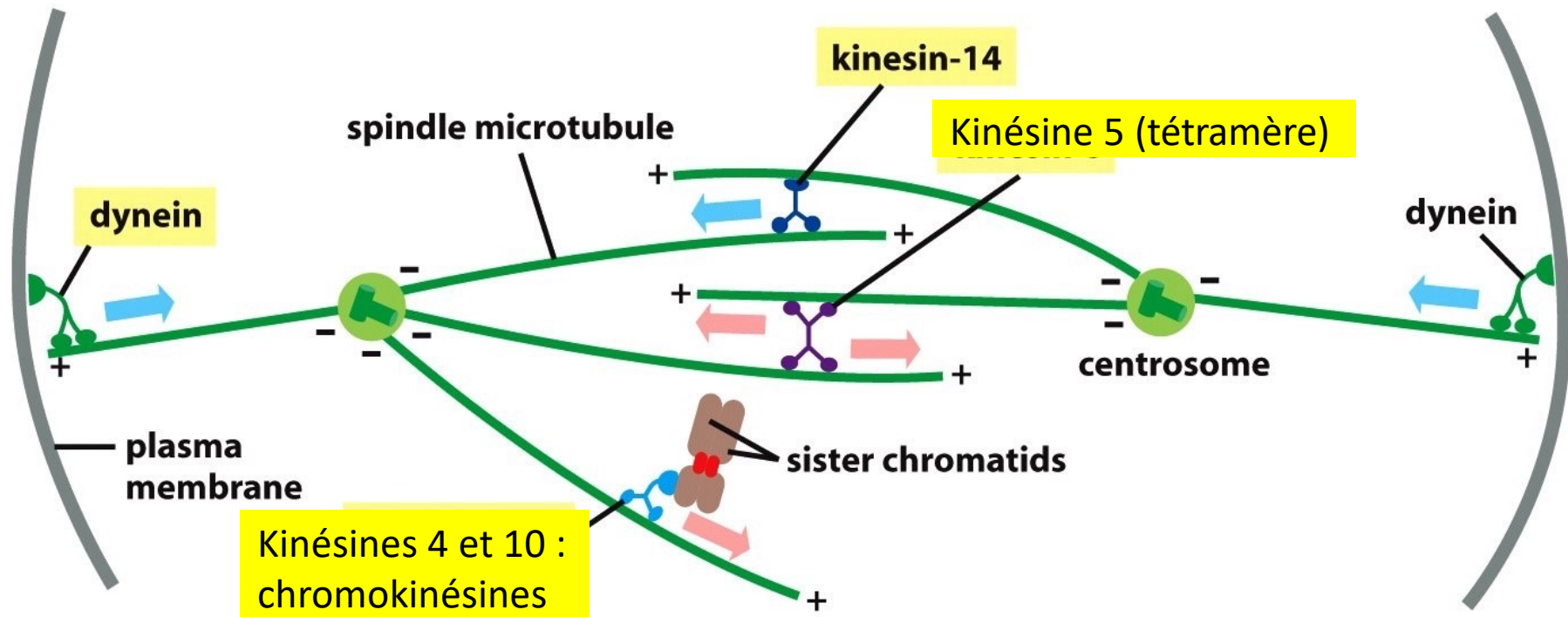
c. Late Anaphase B



Key

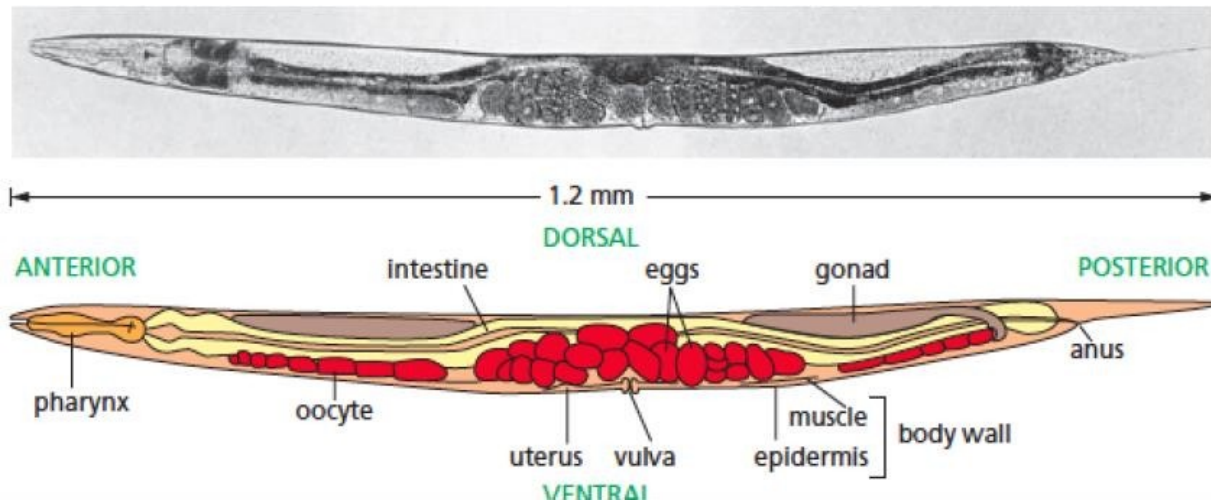
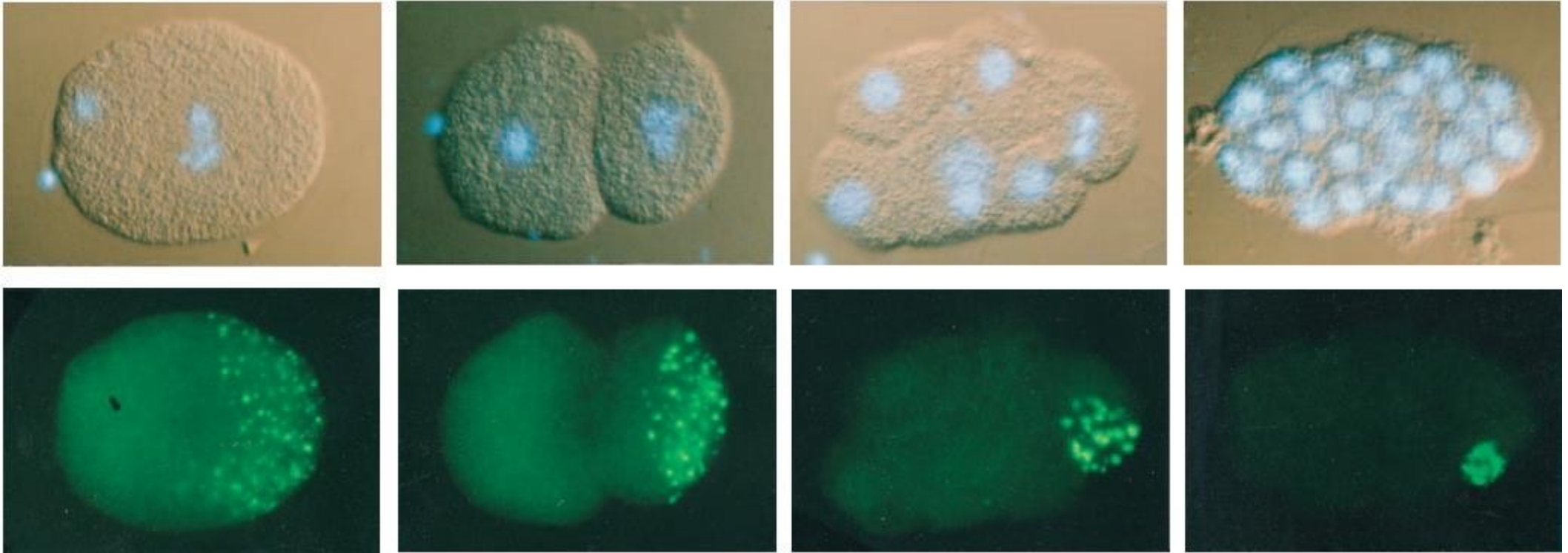
cortical pulling motors	crosslinking motors and MAPs
flux motors (kinesin-13)	cortex

Mise en place du fuseau



Mise en place du fuseau coordonnée par dynéine et kinésine

Divisions asymétriques et ségrégation de composants cytoplasmiques



ARN et protéines dans les
cellules fondatrices de la lignée
germinales

Caenorhabditis elegans

B/ Les filaments d'actomyosines: Rôles au cours de la cytotédièrese

Assemblage des microfilaments d'actines

A RETENIR !

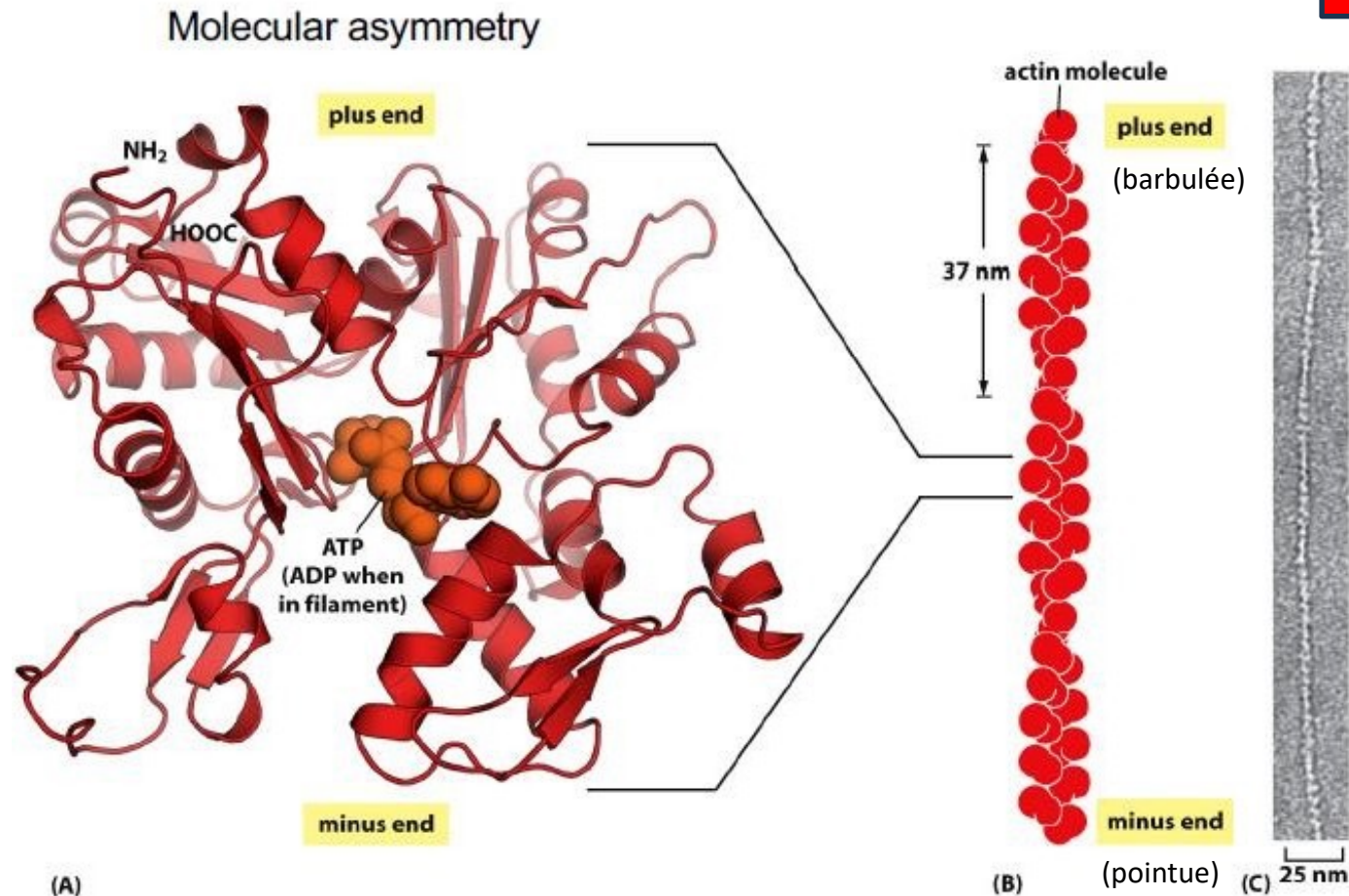


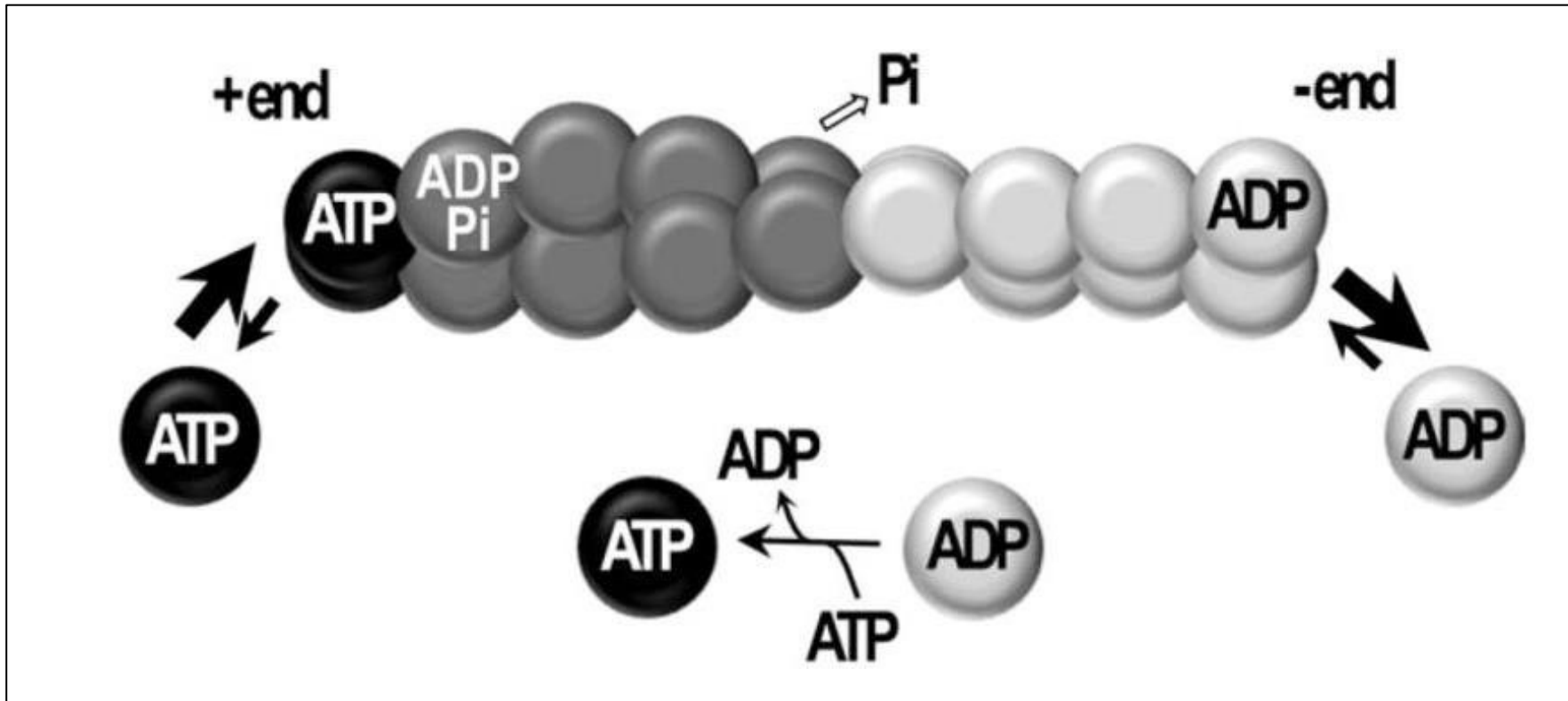
Figure 16-11 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Actine globulaire « G » non polymerisée

Actine filamentaire « F » polymerisée

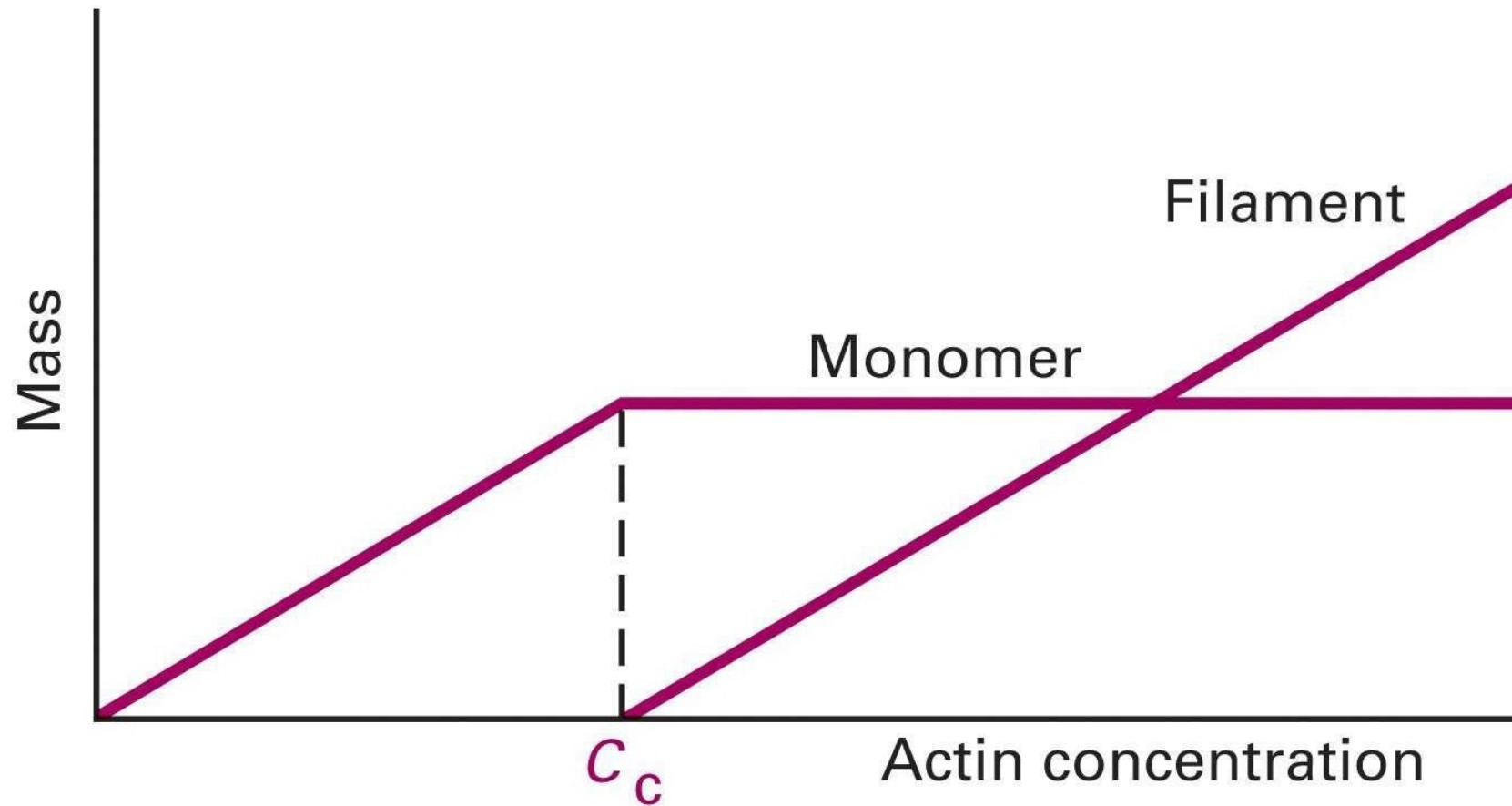
Assemblage des microfilaments d'actines

A RETENIR !



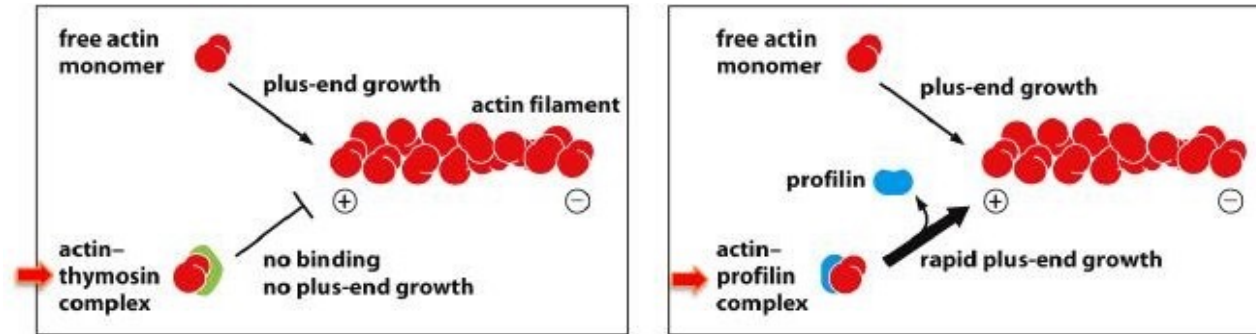
Actine F = microfilament = filament d'actine

Assemblage des microfilaments d'actines

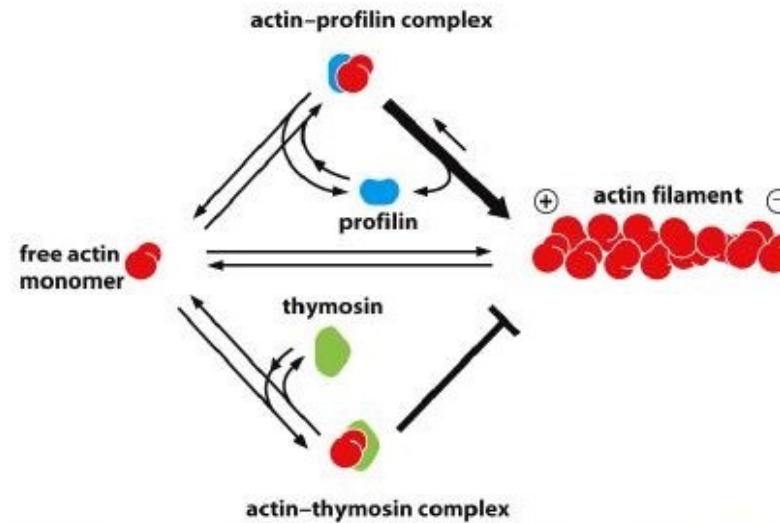


Concentration seuil de polymérisation !

Régulation de l'assemblage



A RETENIR !

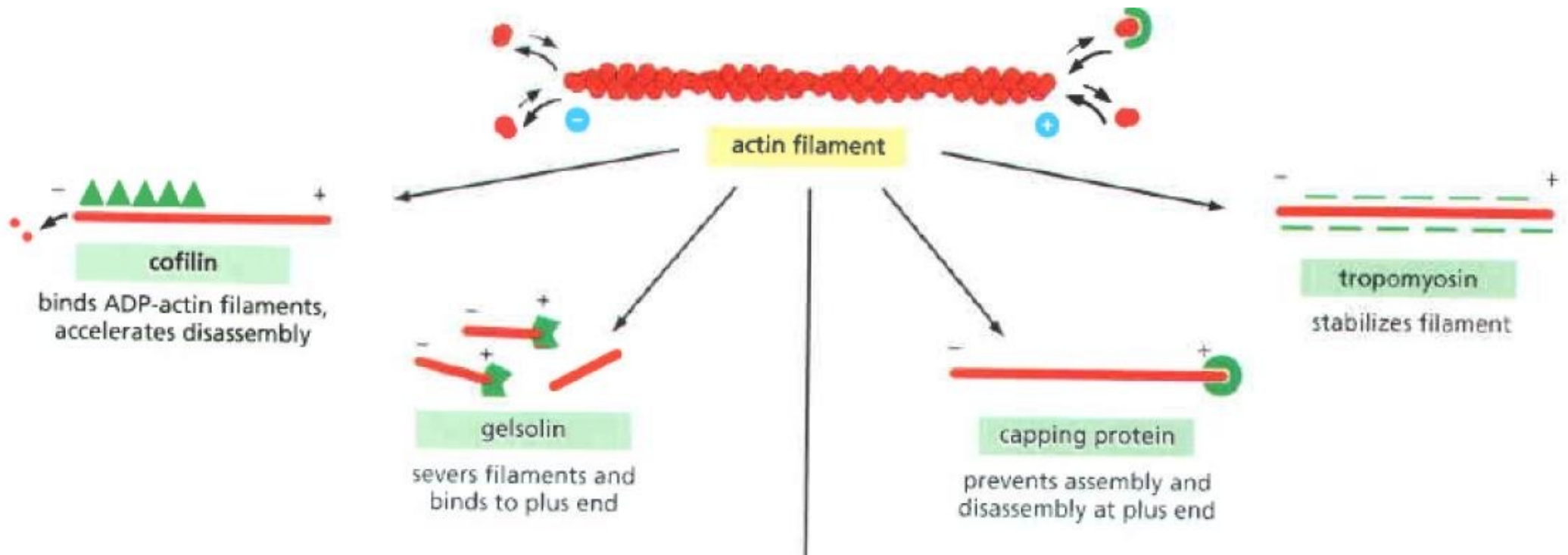


PROFILIN COMPETES WITH THYMOSIN FOR BINDING TO ACTIN MONOMERS AND PROMOTES ASSEMBLY

Figure 16-15 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Profiline et Thymosine régulent la vitesse d'élongation

(Dé)-Stabilisation de l'assemblage



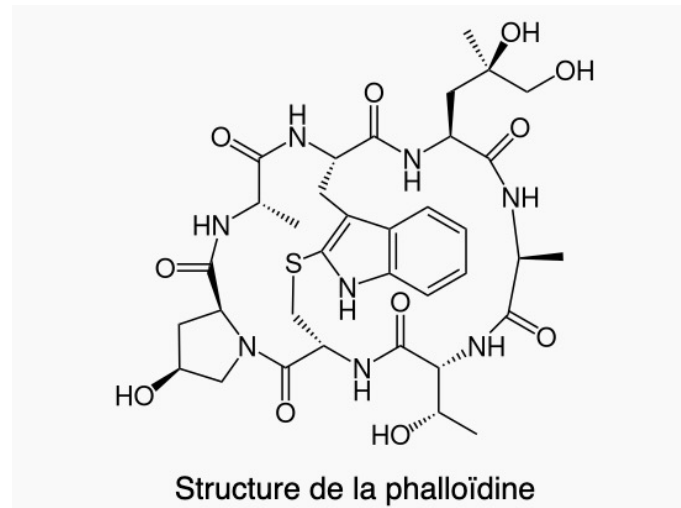
→ Régulent les effets biologiques

A RETENIR !

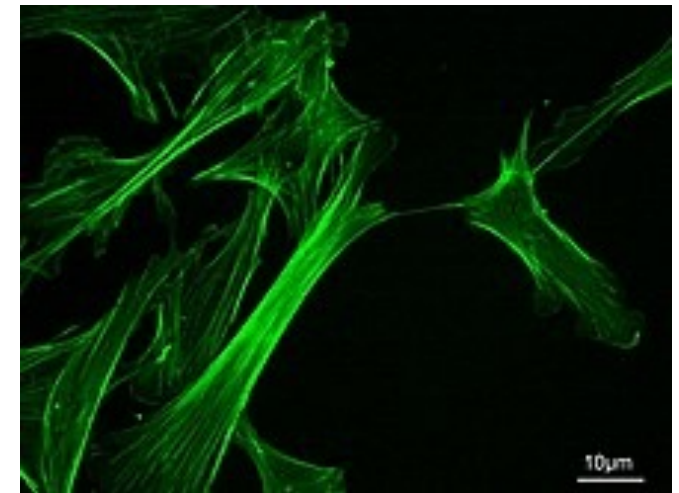
La phalloïdine, une toxine extraite de champignons tel que l'Amanite Phalloïde, se lie
À l'actine, empêchant sa dépolymérisation et empoisonnant la cellule.



Amanita phalloïdes



Phalloïdine
($C_{35}H_{48}N_8O_{11}S$)



Un marquage Phalloïdine-FITC
permet la visualisation
des microfilaments d'actine

4 types de construction de microfilaments

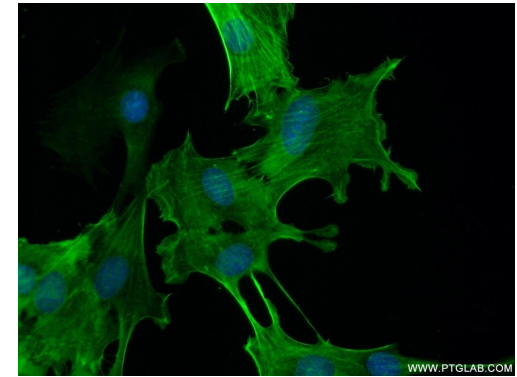
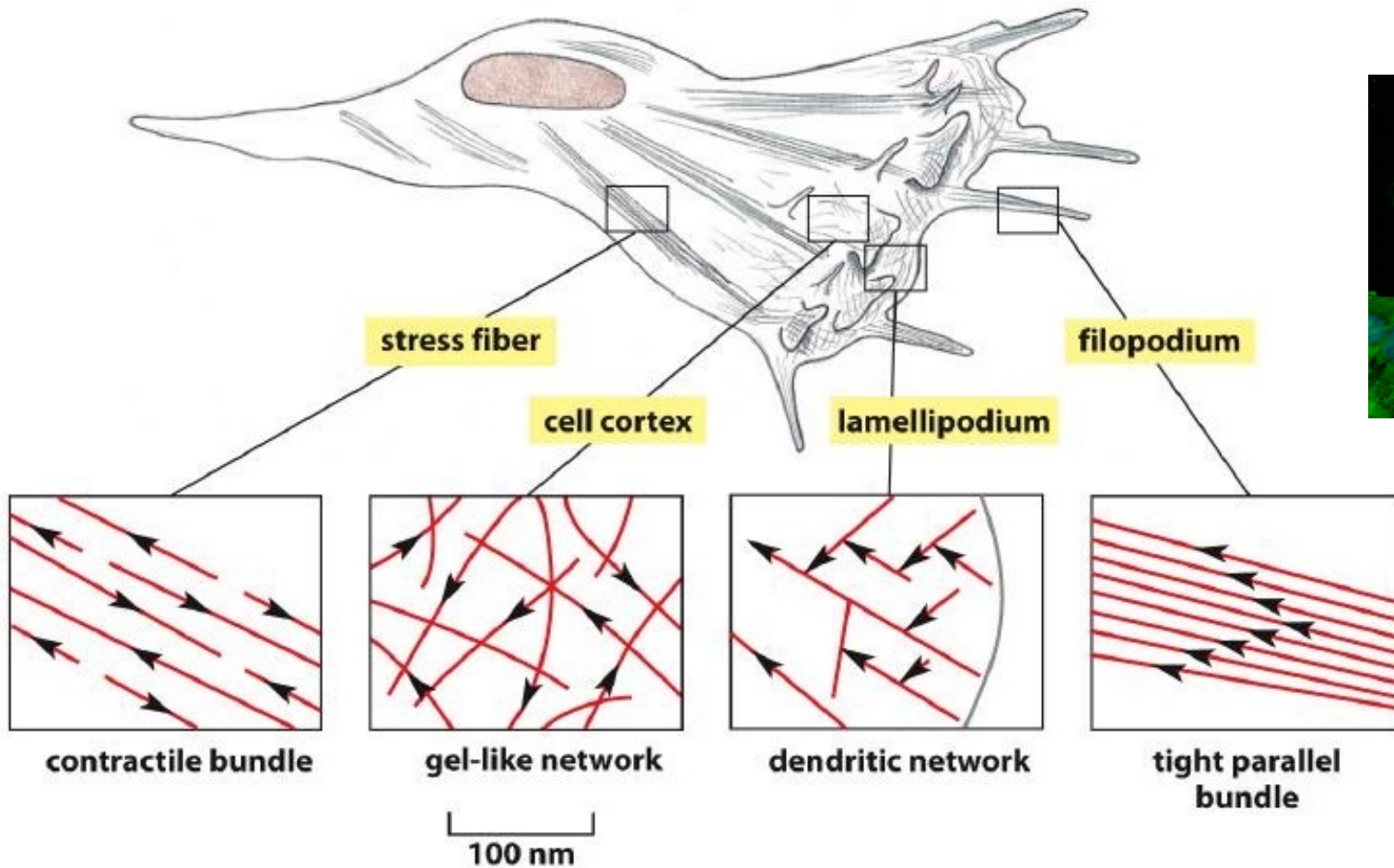


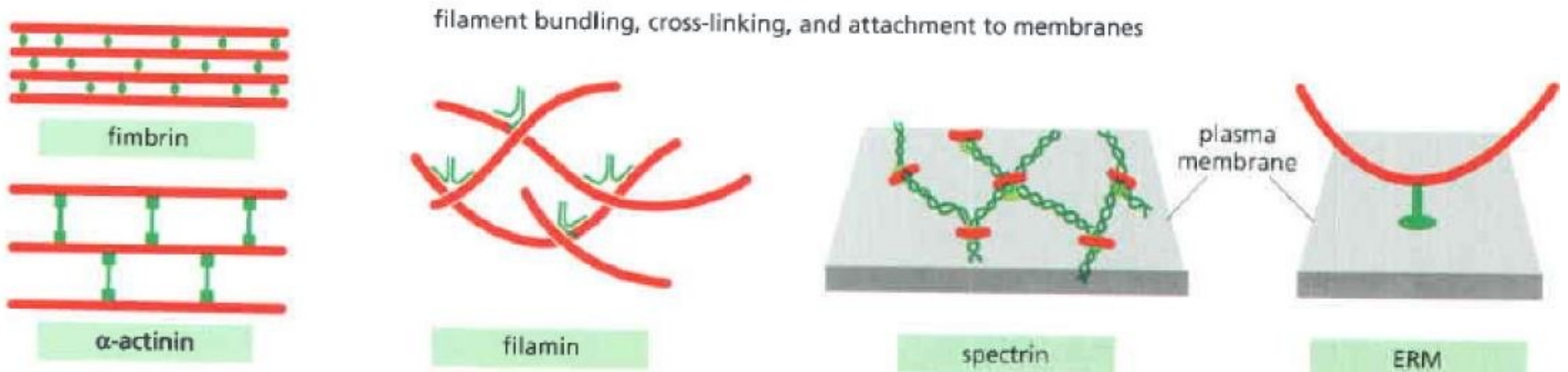
Figure 16-21 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Filaments disposés avec des polarités opposées

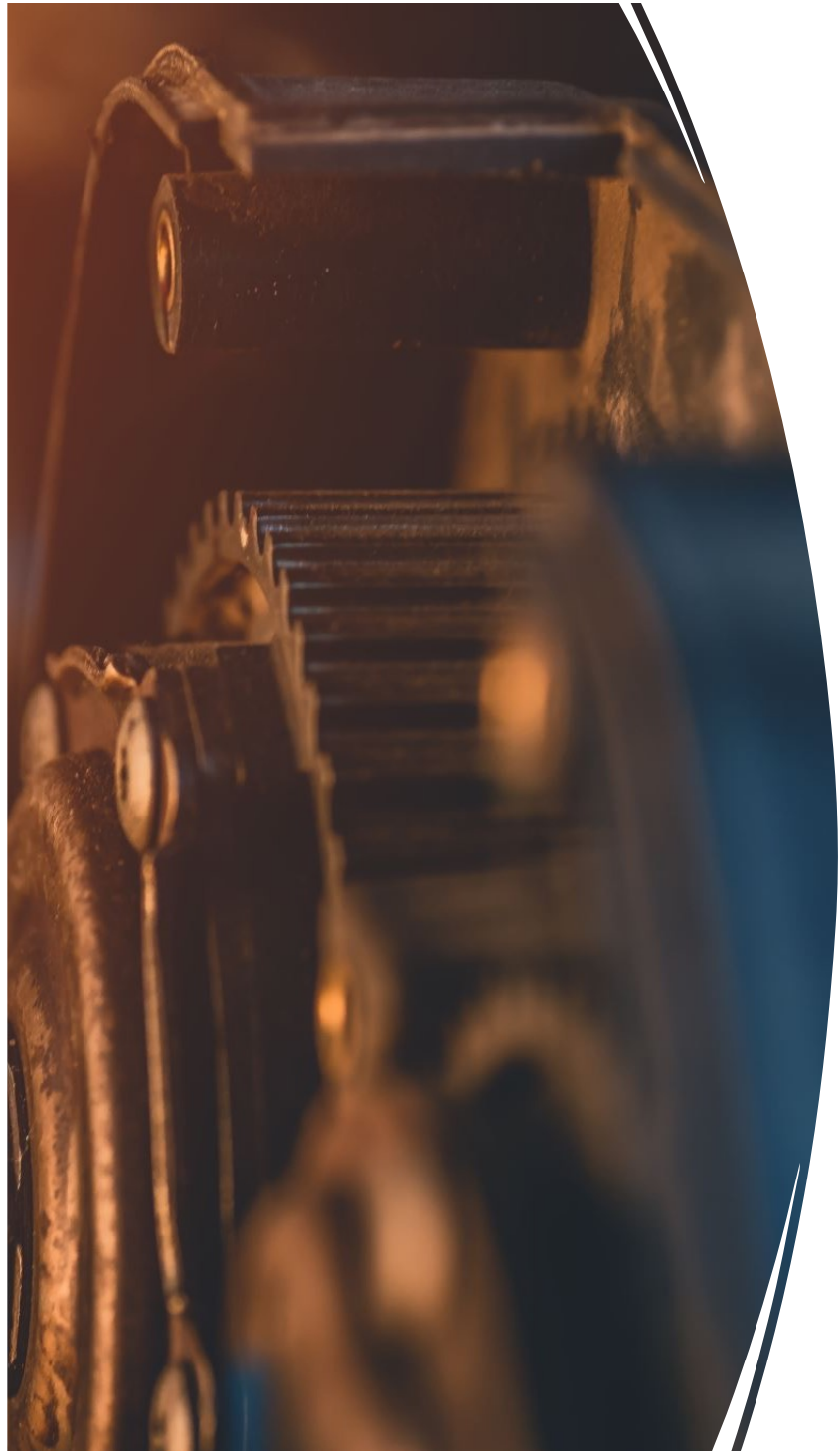
Embranchement

Filaments disposés avec des polarités identiques

Autres protéines en interaction avec l'actine F

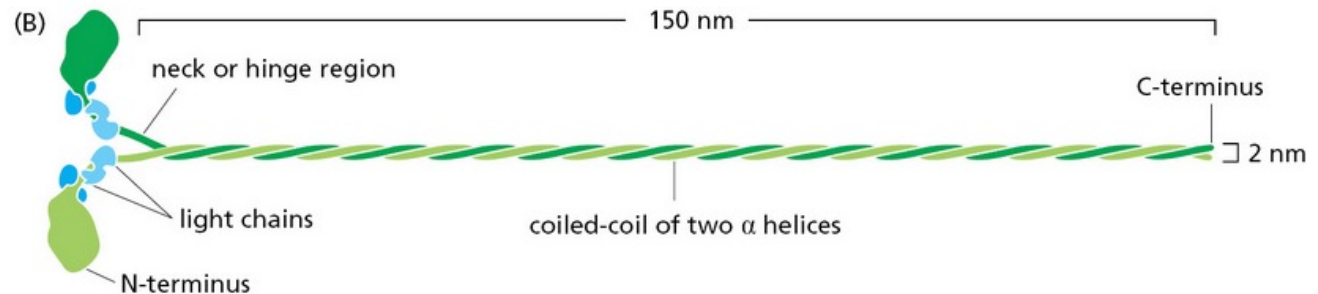
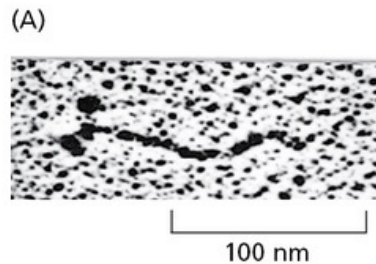
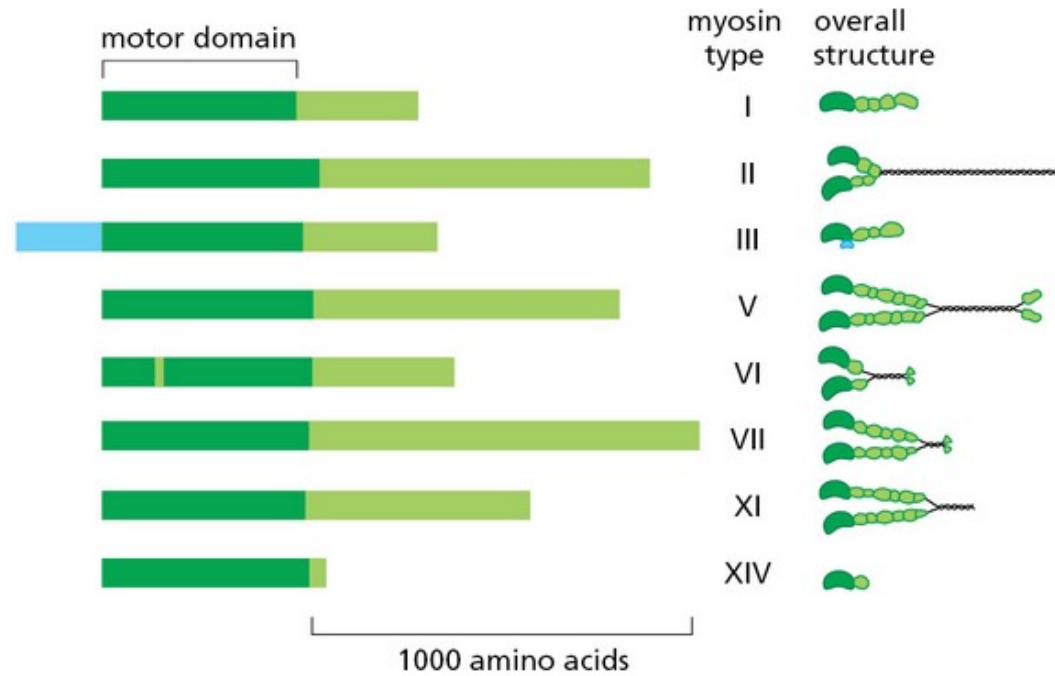


→ Régulent les effets biologiques de l'actine F



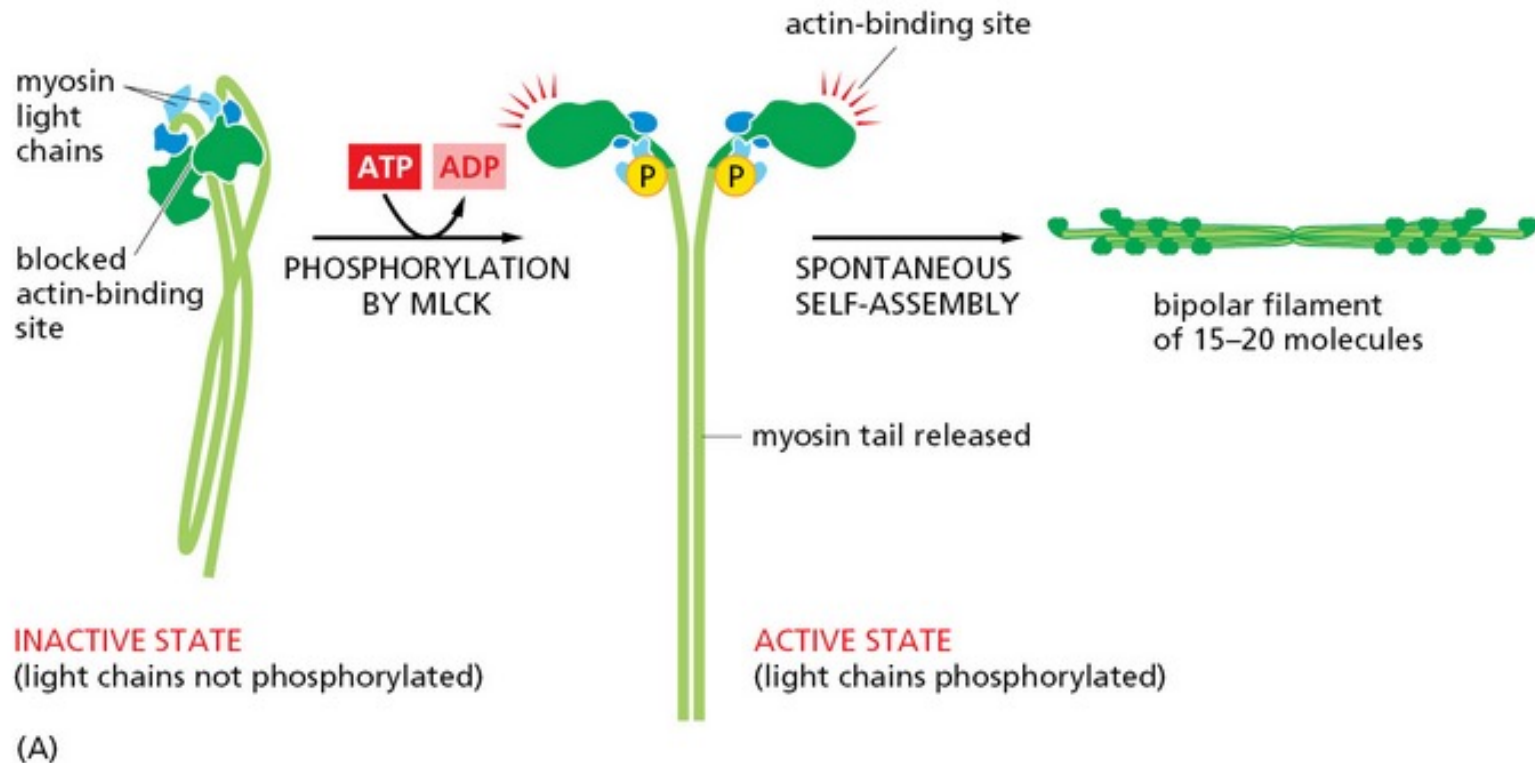
Moteurs moléculaires: La superfamille des myosines

Les myosines forment une famille de molécules capables en utilisant de l'ATP d'induire un déplacement



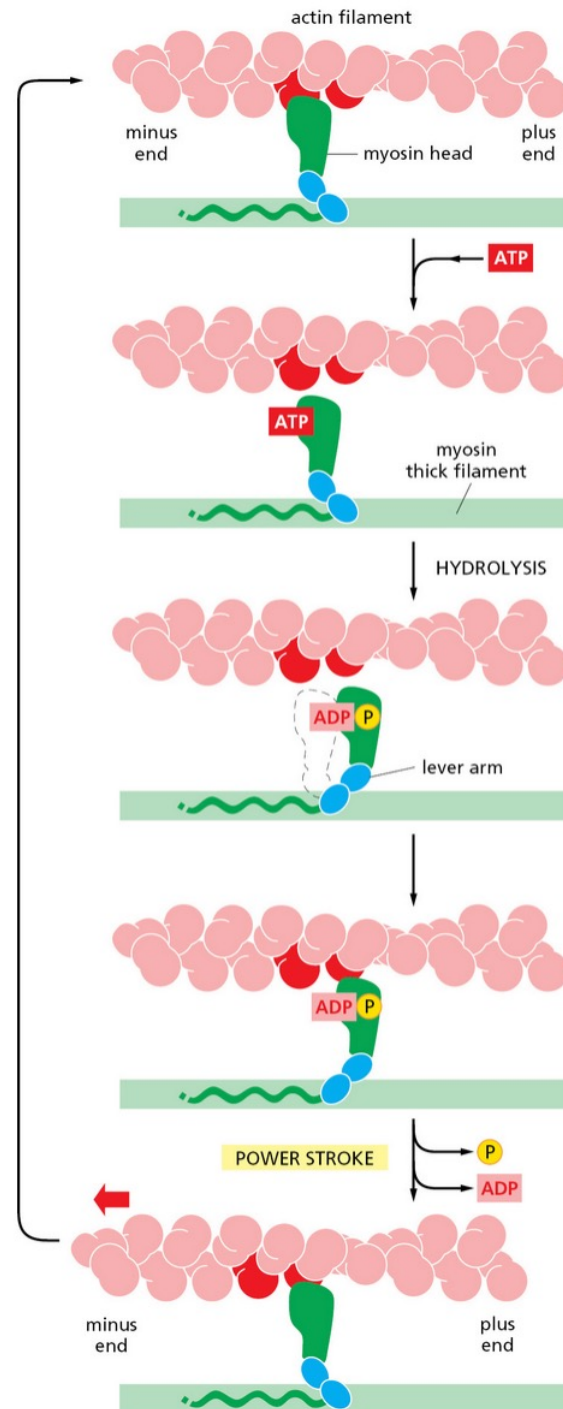
La queue des myosines de type II leur permet de s'associer sous forme de filaments épais bipolaires

A RETENIR !



A RETENIR !

Le cycle des interactions myosine/actine



ATTACHED At the start of the cycle shown in this figure, a myosin head lacking a bound nucleotide is locked tightly onto an actin filament in a *rigor* configuration (so named because it is responsible for *rigor mortis*, the rigidity of death). In an actively contracting muscle, this state is very short-lived, being rapidly terminated by the binding of a molecule of ATP.

RELEASED A molecule of ATP binds to the large cleft on the "back" of the head (that is, on the side furthest from the actin filament) and immediately causes a slight change in the conformation of the actin-binding site, reducing the affinity of the head for actin. (The space drawn here between the head and actin emphasizes this change, although in reality the head probably remains very close to the actin.)

COCKED ATP binding triggers a conformational change in the cleft that leads to a rotation in the converter domain, causing the lever arm to swing out and the head to be displaced along the filament by a distance of about 5 nm. Hydrolysis of ATP occurs, but the ADP and inorganic phosphate (P) remain tightly bound to the protein.

RE-BINDING AND POWER STROKE The myosin head binds weakly to a new site on the actin filament, causing release of the inorganic phosphate produced by ATP hydrolysis, concomitantly with the tight binding of the head to actin. This release triggers the power stroke—the force-generating change in shape during which the head regains its original conformation. In the course of the power stroke, the head loses its bound ADP, thereby returning to the start of a new cycle.

FORCE GENERATING At the end of the cycle, the myosin head is again locked tightly to the actin filament in a *rigor* configuration. Note that the head has moved to a new position on the actin filament.

La cytotodiérèse dépend de la formation d'un anneau contractile d'actomyosine

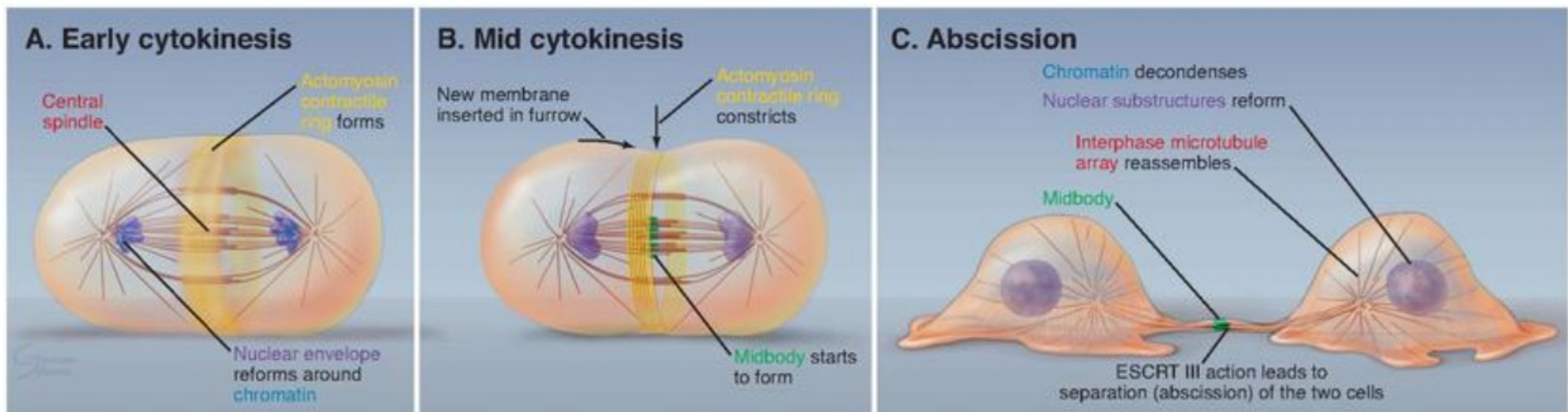
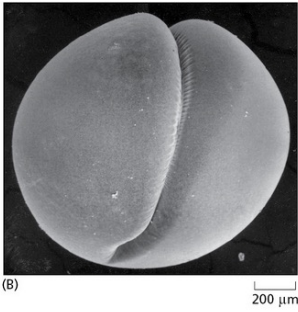
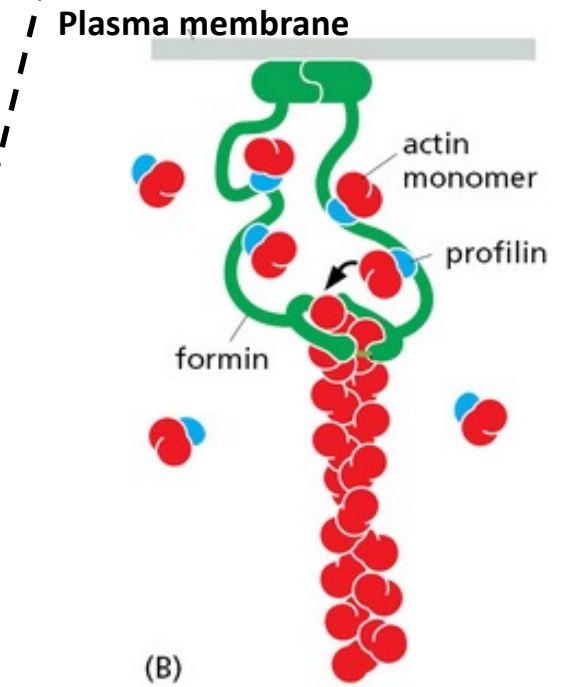
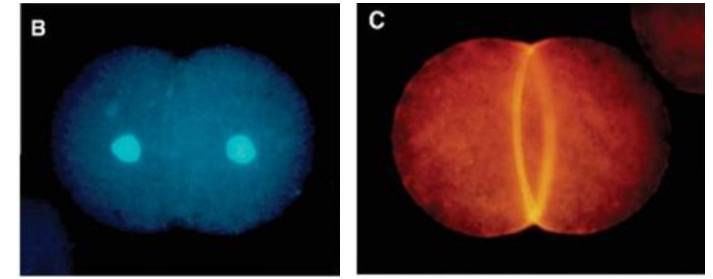
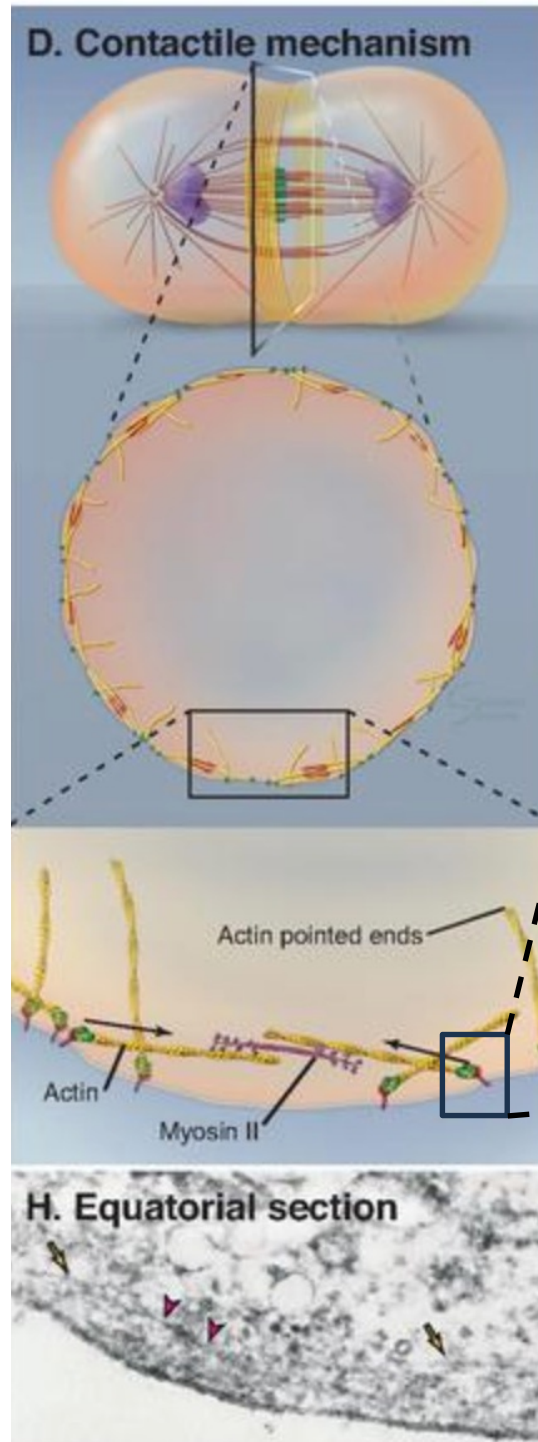


FIGURE 46.3 STAGES OF CYTOKINESIS BY A CONTRACTILE RING. **A**, The contractile ring forms around the equator during telophase of mitosis. **B**, Contractile ring constricts to form a cytokinetic furrow in the plasma membrane. **C**, Abscission occurs in the cytoplasmic bridge on either side of the midbody as the chromatin decondenses in the nuclei of the daughter cells.

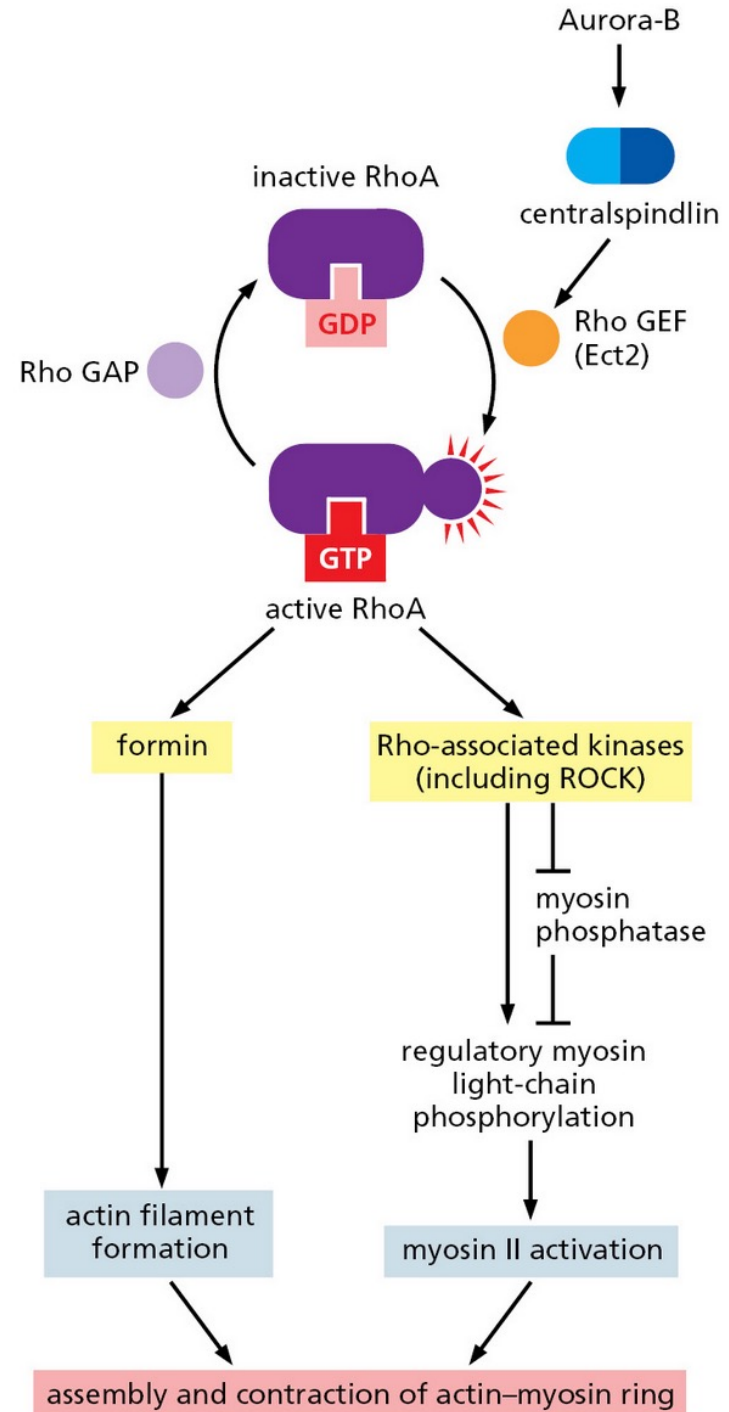


La contraction de l'anneau d'actomyosine pendant la cytotéière dépend de l'action contractile des filaments épais de myosine de type II et de la dynamique d'assemblage et de désassemblage des microfilaments d'actines

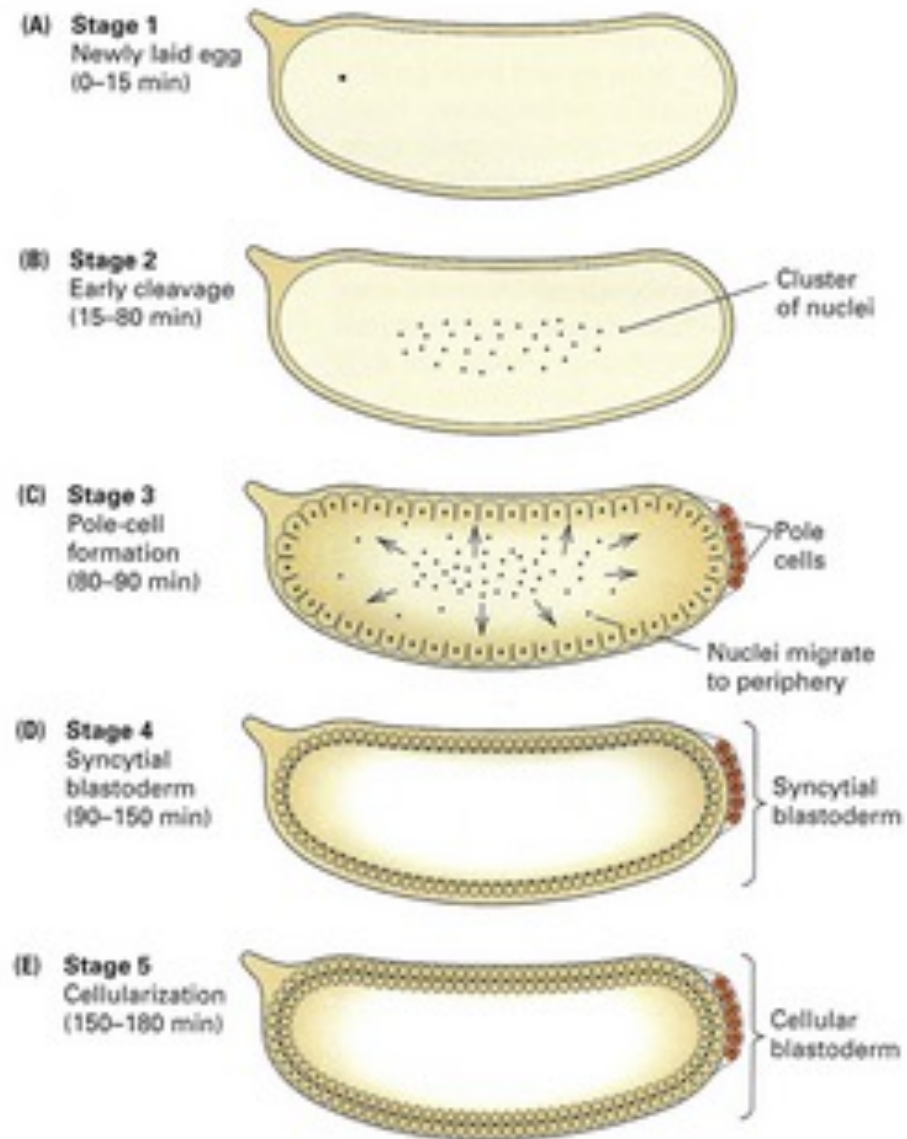


A RETENIR !

L'activité de la protéine RhoA-GTP favorise
l'assemblage et la contraction
de l'anneau contractile

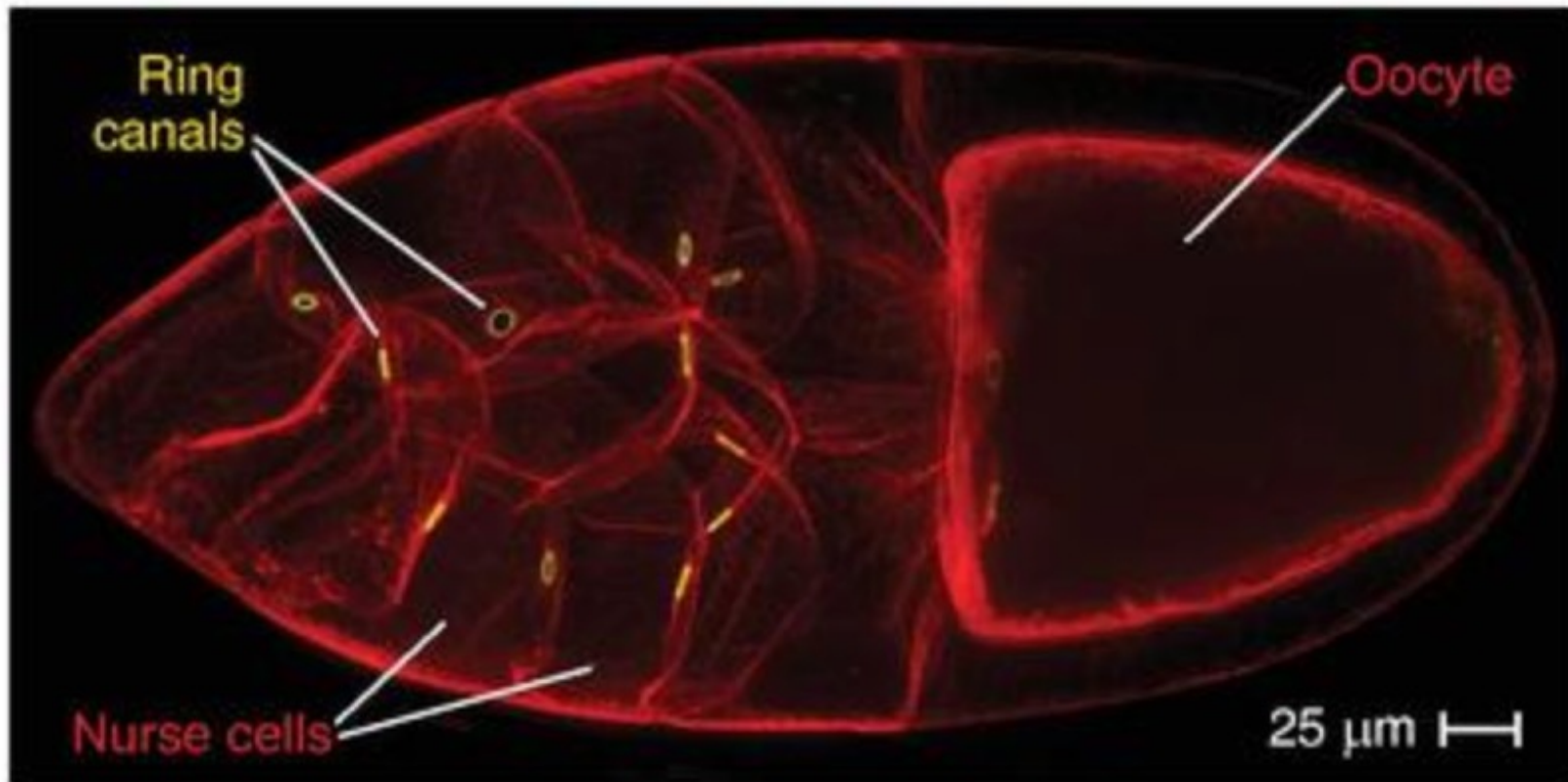


La mitose peut avoir lieu sans cytotdiérèse!



Ex: Les 13 premiers rounds de division chez l'embryon de Drosophile

Une cytodièrese incomplète favorise les échanges entre cellules « infirmières » et ovocyte chez *Drosophila melanogaster*

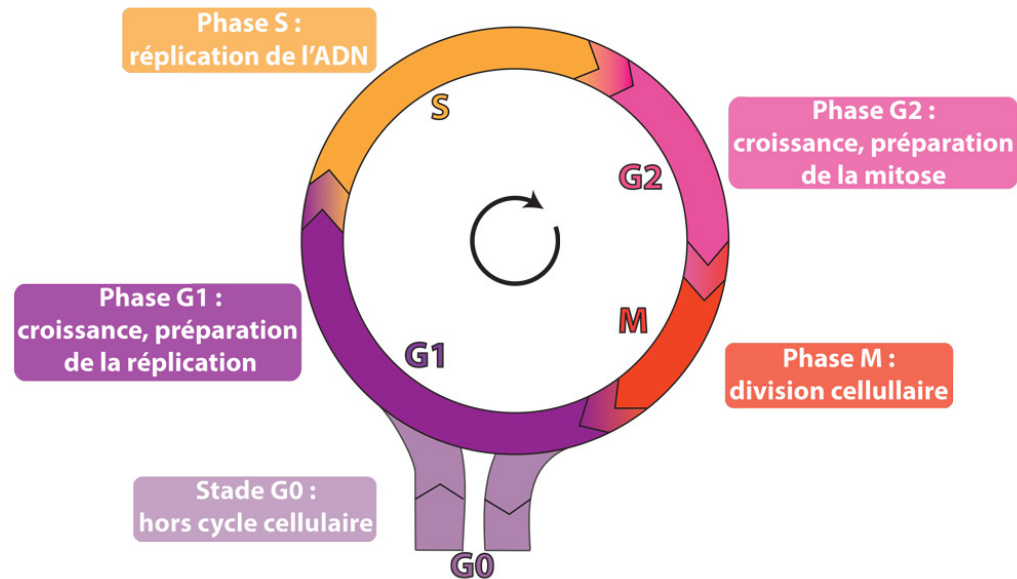


LA DIVISION CELLULAIRE

III- REGULATIONS DU CYCLE CELLULAIRE

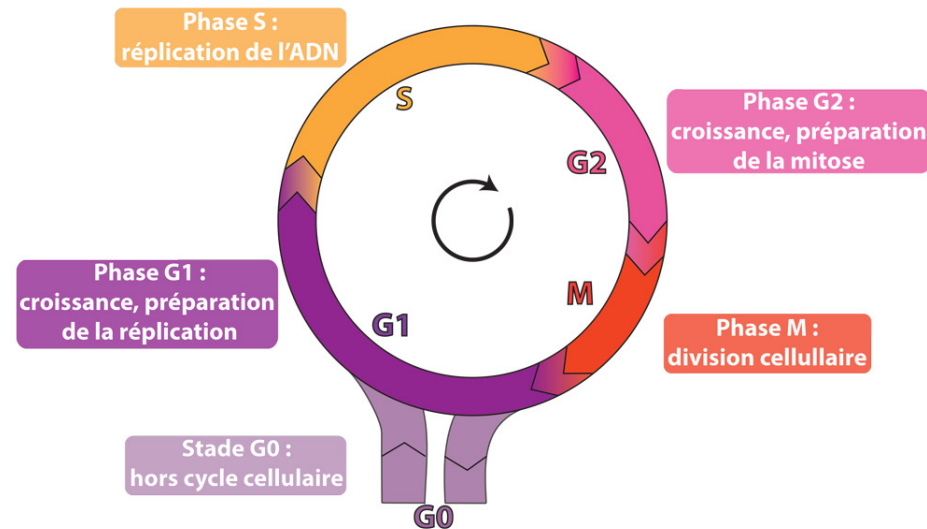


Enjeux et caractéristiques du système de contrôle du cycle cellulaire



- Les différents processus essentiels du cycle cellulaire doivent s'enchaîner selon l'ordre correct.
- Chaque processus doit être terminé avant de commencer le suivant.
- Chaque évènement ne doit se déclencher qu'une fois par cycle
- Les différents évènements sont déclenchés de façon complète et irréversible

Point de restriction et points de contrôles



- **Point de restriction** (contrôle l'entrée en phase S)

➤ Environnement permissif ou non pour le cycle cellulaire

(ex: présence ou non de facteurs de croissance; absence de dommages de l'ADN)

-**Point de contrôle d'entrée en phase G2**

➤ ADN répliqué (une seule fois)

-**Point de contrôle en phase M (transition métaphase/anaphase)**

➤ Alignement des chromosomes en plaque métaphasique

LES COMPLEXES CYCLINE/CDK

Une protéine **cycline** + une **kinase cycline-dépendante : CdK** (rappel).
CdK est une sérine-thréonine kinase qui n'est active qu'associée à la cycline

A RETENIR !



Kinase cycline-dépendante : CDK

Association avec la cycline



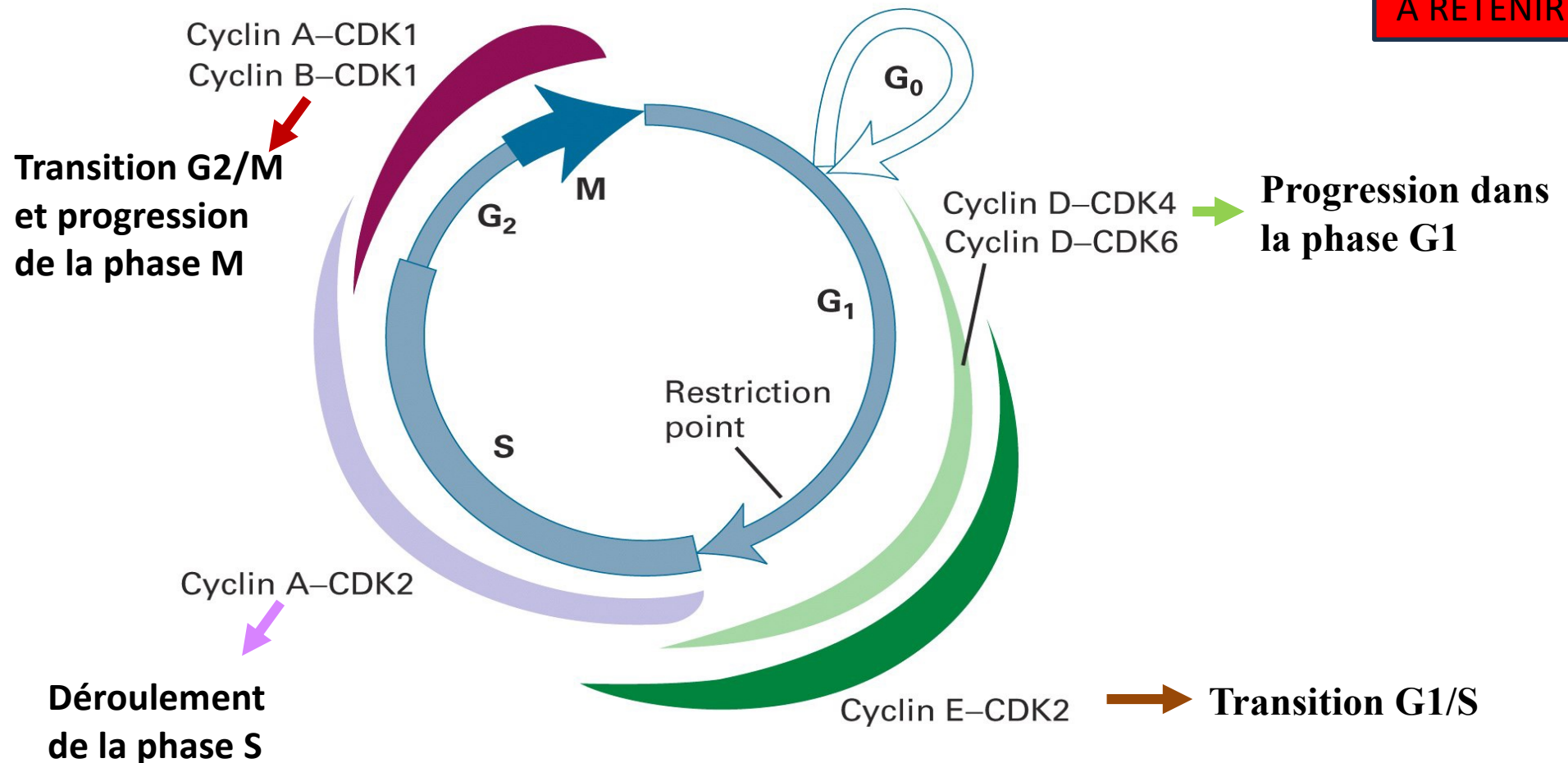
Changement de conformation au niveau de CdK



Fixation du substrat possible

LES COMPLEXES CYCLINE/CDK

Les différents couples Cycline-Cdk dans les cellules de mammifères



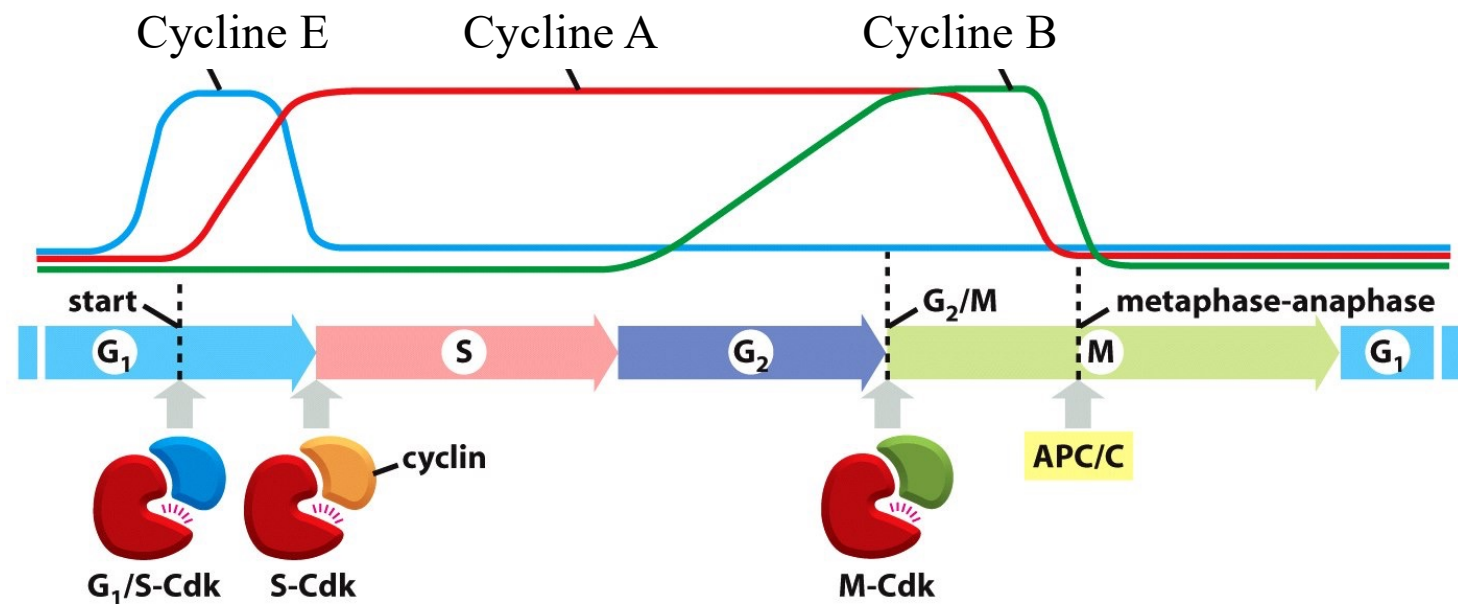
LES COMPLEXES CYCLINE/CDK

Contrôle de l'activité des couples Cycline-Cdk

A RETENIR !

I. Par synthèse /dégradation des cyclines

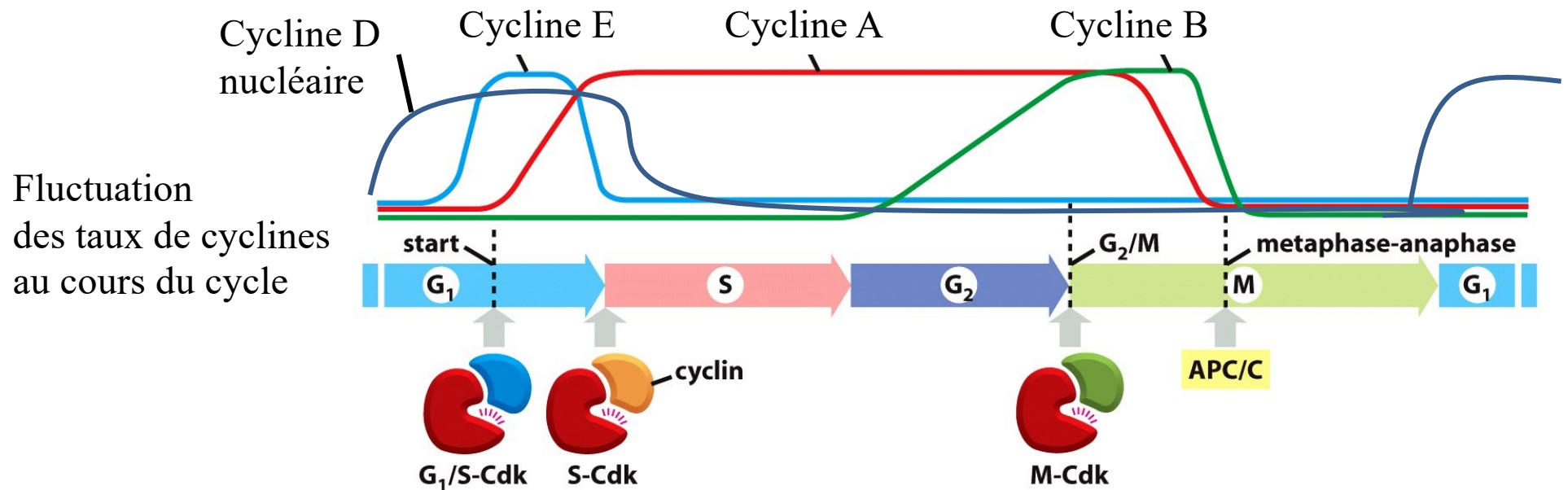
Fluctuation
des taux de cyclines
au cours du cycle



LES COMPLEXES CYCLINE/CDK

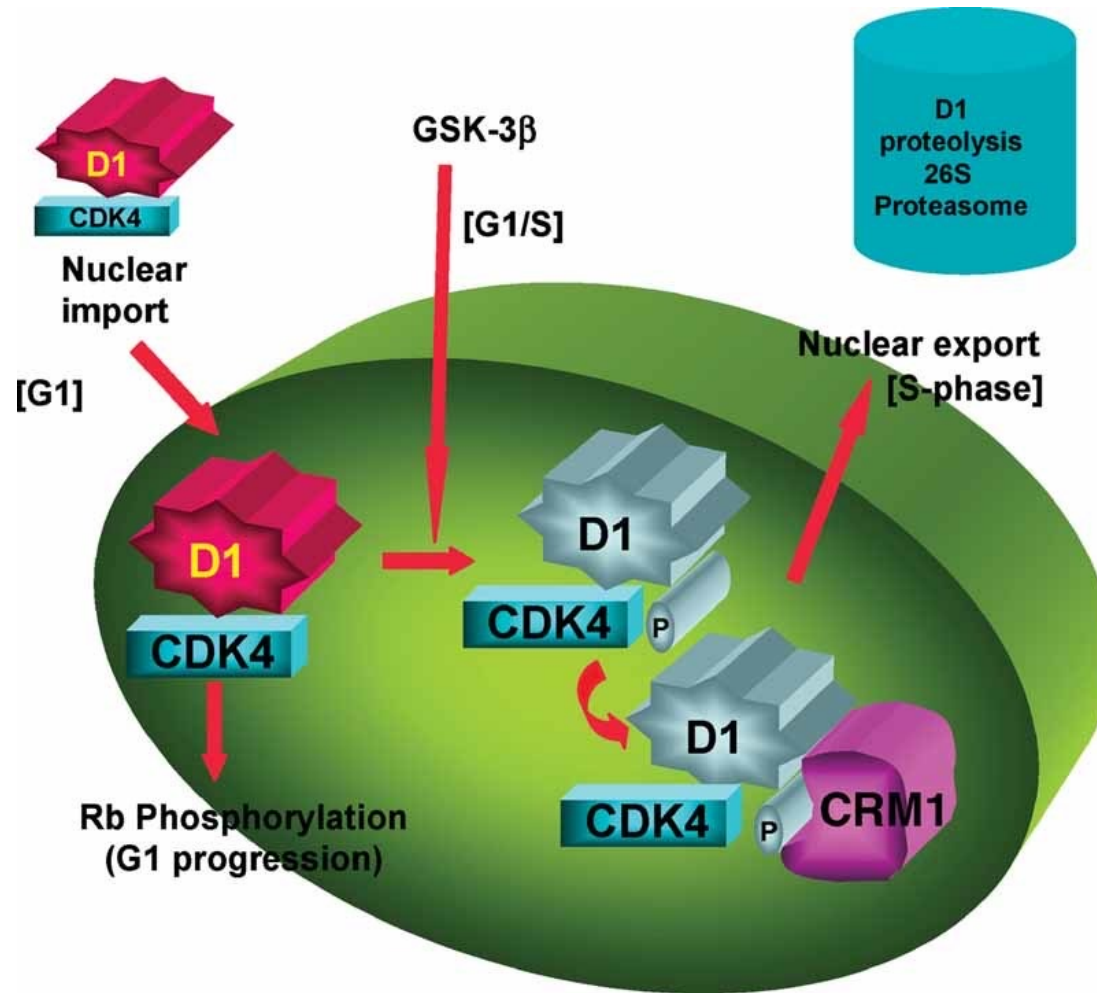
Contrôle de l'activité des couples Cycline-Cdk

I. Par synthèse /dégradation des cyclines + localisation sub-cellulaire



Cas particulier de la cycline D : taux régulé par les facteurs extracellulaires
Egalement régulation par sa localisation sub-cellulaire

Régulation de la localisation subcellulaire de la cycline D1



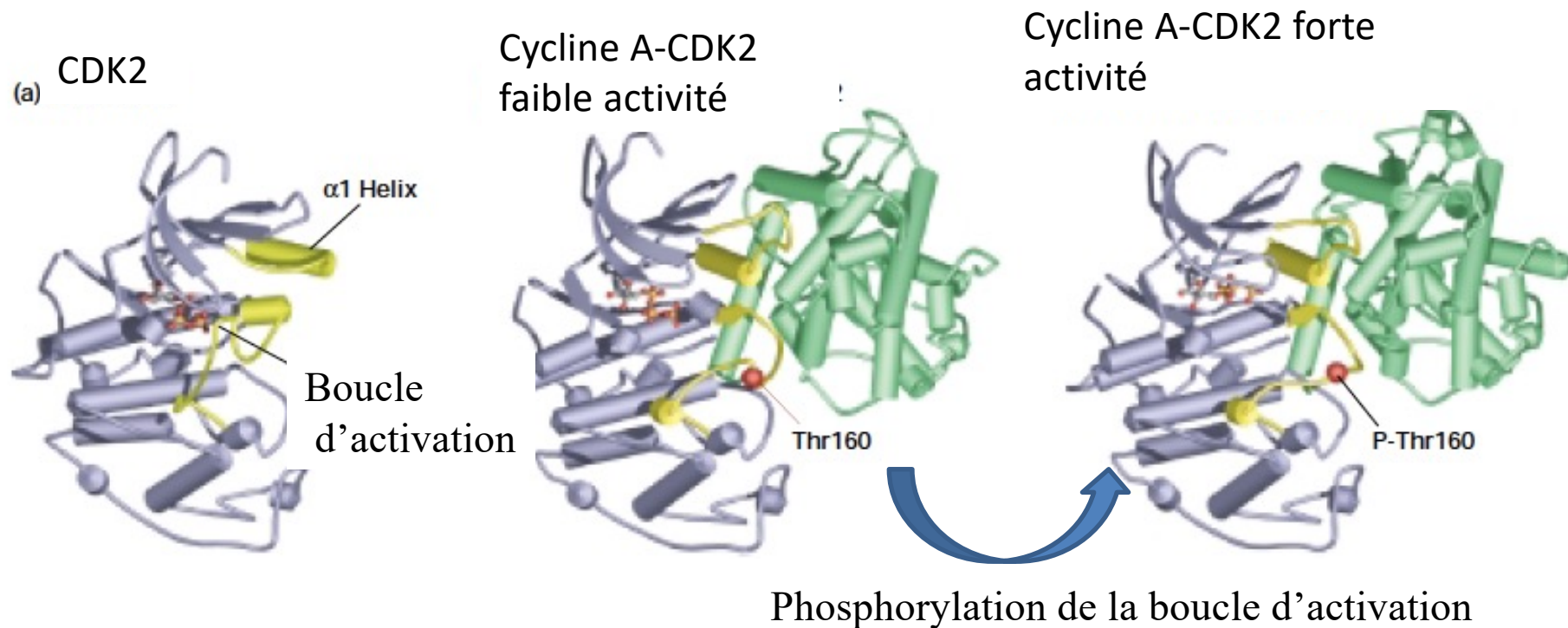
CRM1 = Exportin 1

LES COMPLEXES CYCLINE/CDK

Contrôle de l'activité des complexes Cycline-CDK

A RETENIR !

II. Par phosphorylation/déphosphorylation des CDK



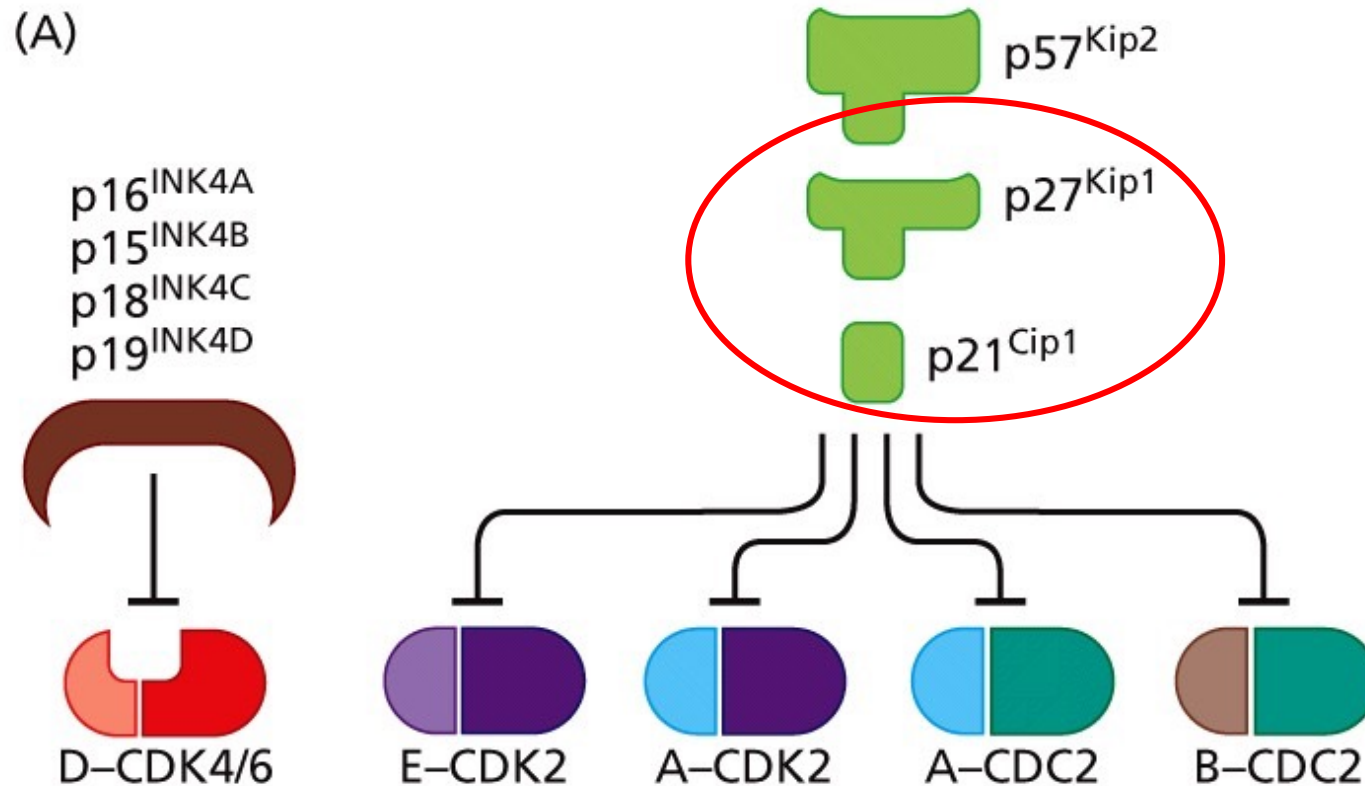
Pour certains complexes Cycline-CDK : contrôles additionnels cf partie IID

LES COMPLEXES CYCLINE/CDK

Contrôle de l'activité des couples Cycline-CDK

A RETENIR !

III Par de petites molécules inhibitrices qui s'associent au complexe Cycline/CDK : inhibiteur de CDK ou CDKi



La transition G1/S

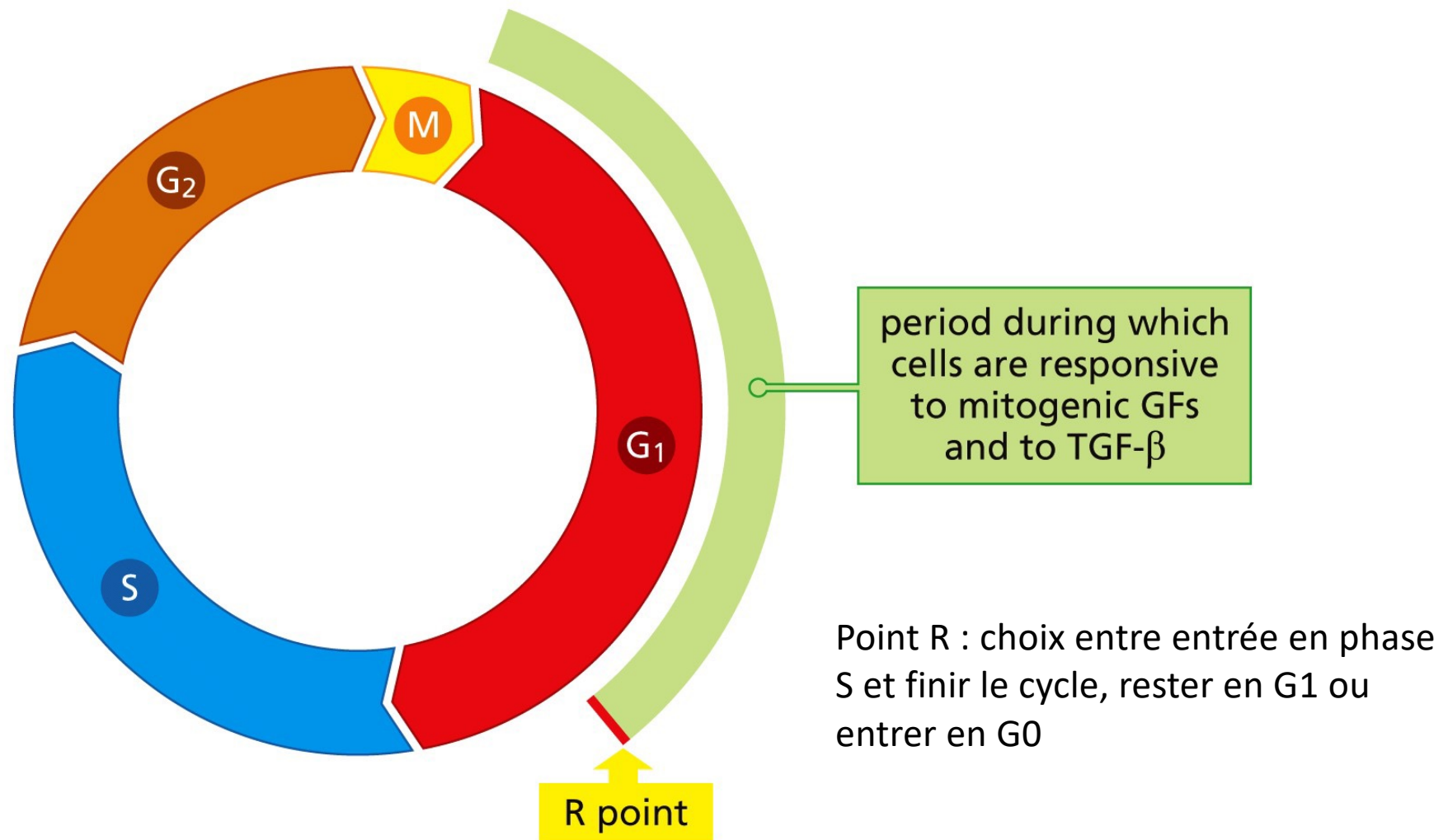
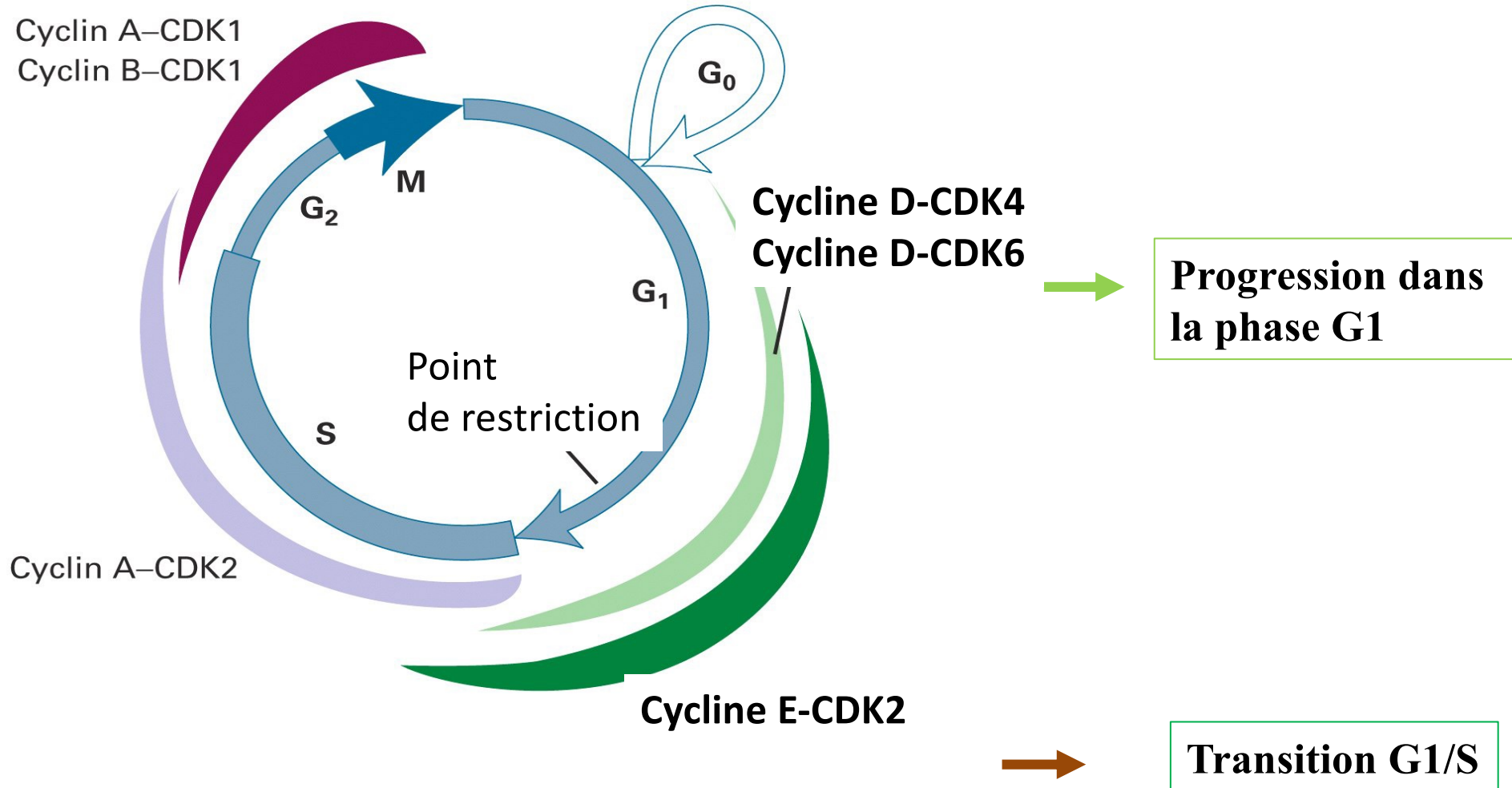


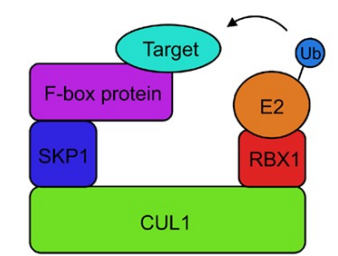
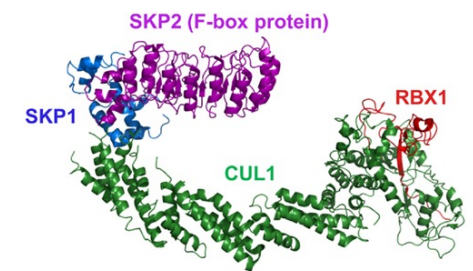
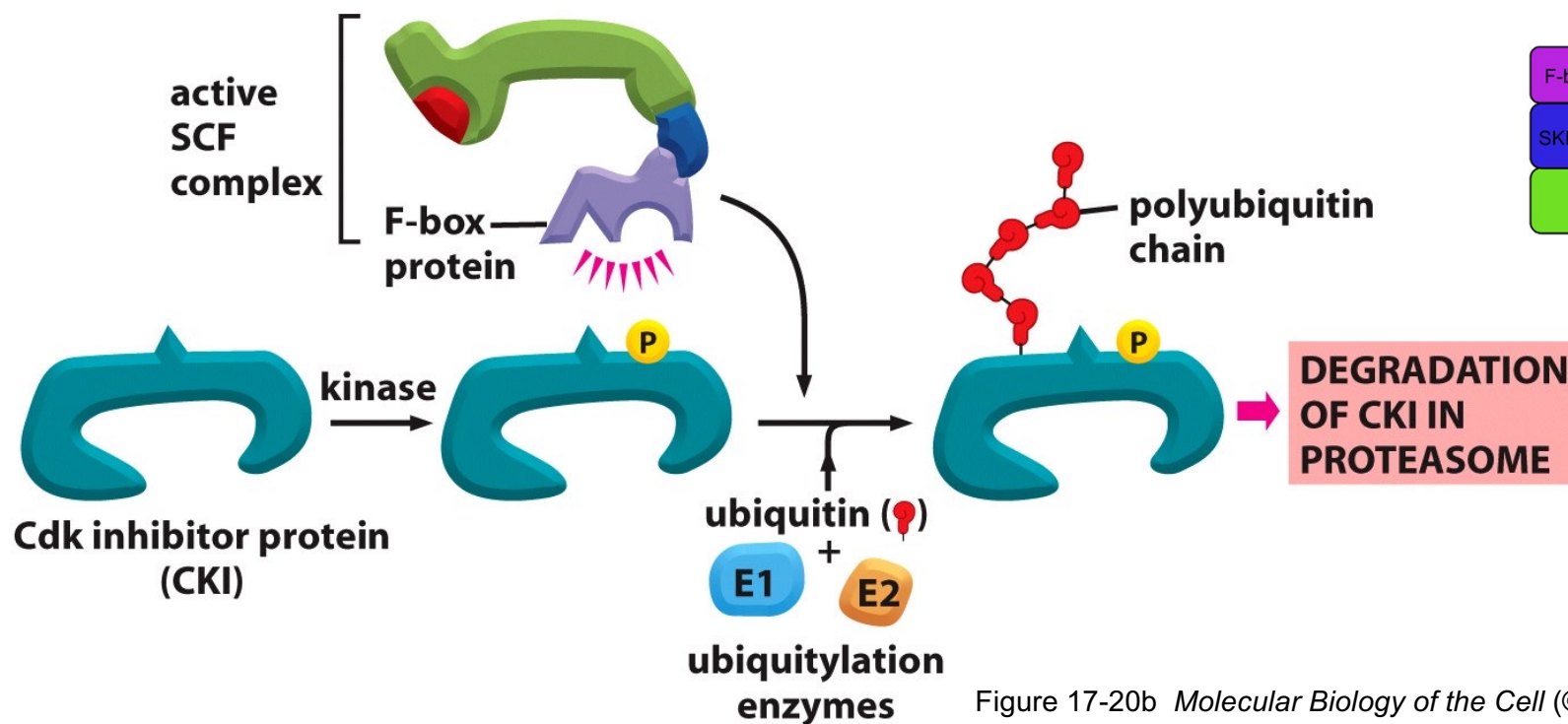
Figure 8.6 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

TRANSITION G1/S



Le complexe SCF (Skp Cullin F-box containing complex): une ubiquitine ligases (E3)

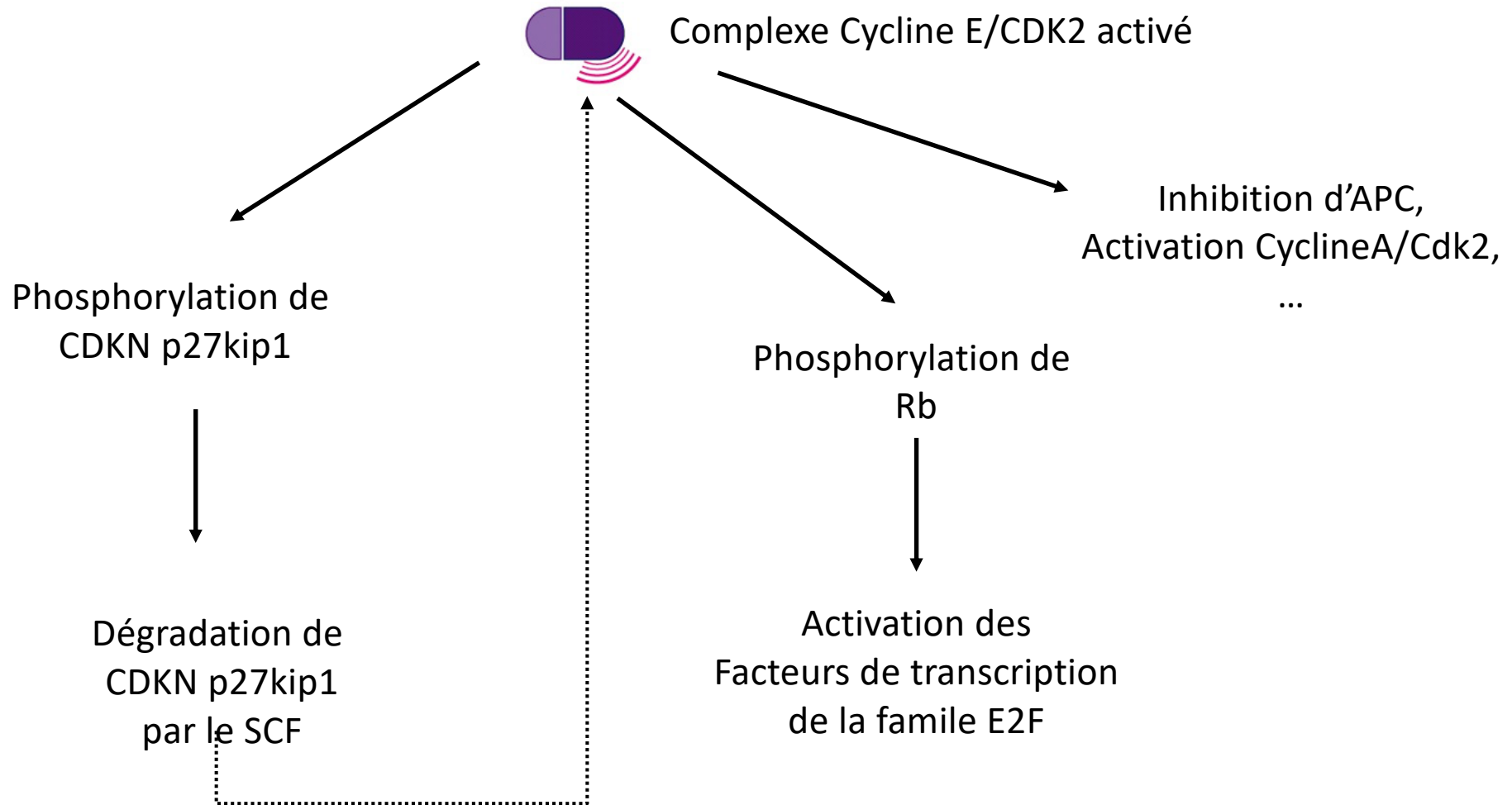
control of proteolysis by SCF



- La voie de l'ubiquitine/protéasome est impliquée dans l'entrée en phase S

Remarques: A/ p27kip1 est phosphorylée par Cycline E/Cdk2 puis dégradée par le SCF (boucle d'amplification positive) mais B/ Cyclines D et E sont dégradées par le SCF (boucle de rétrocontrôle négative)

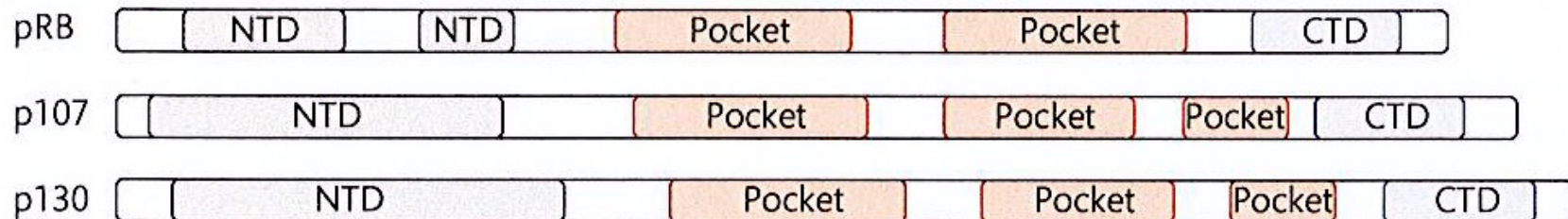
TRANSITION G1/S



Le gène *Rb*

A RETENIR !

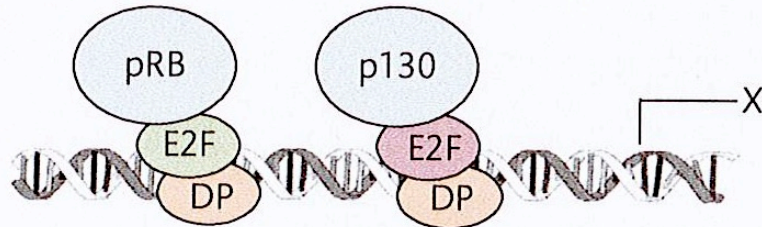
- Un gène impliqué dans le contrôle négatif de la prolifération
- Nécessaire pour éviter une prolifération incontrôlée.
- Découvert initialement comme régulateur de la croissance des neuroblastes de la rétine en développement.
- L'inactivation des deux copies du gène élimine un frein à la prolifération cellulaire.
- Retrouvé depuis actif dans toutes les cellules
- Famille des protéines à poche (pocket proteins) p107, p130



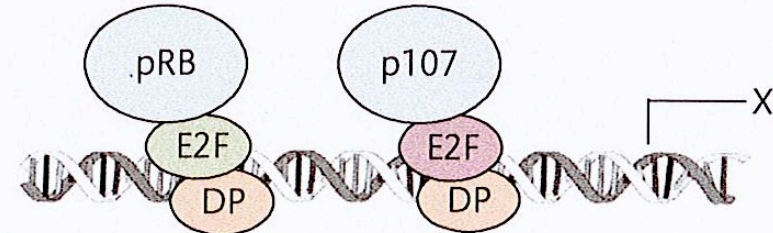
pRB hyperphosphorylée relâche les facteurs de transcription E2F

A RETENIR !

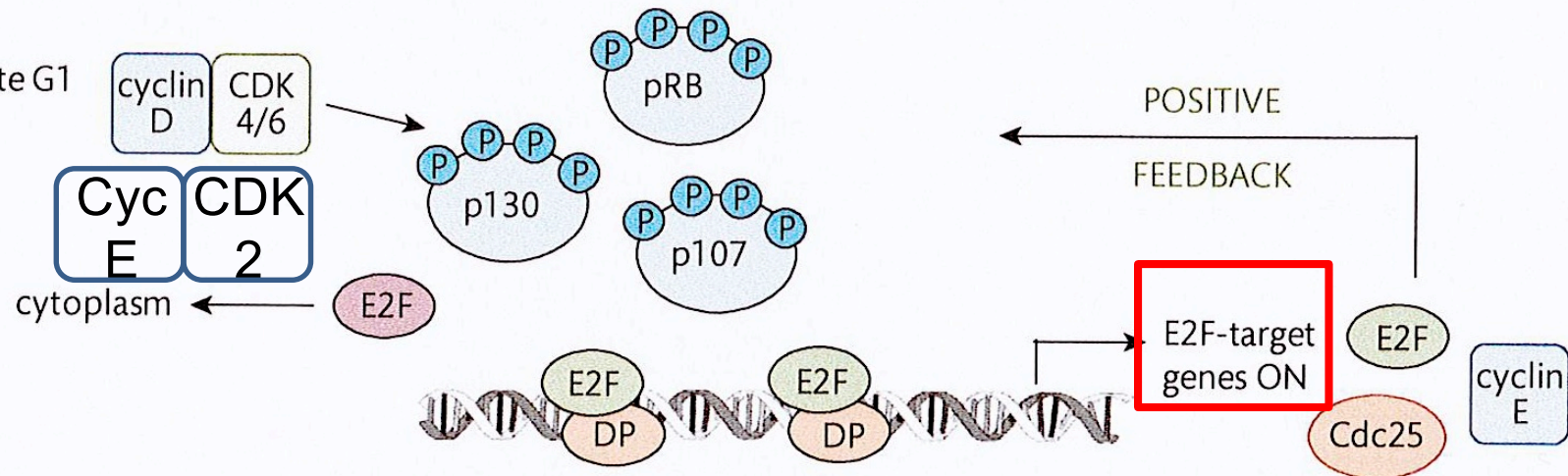
G0 cells



Early G1 cycling cells



Mid/late G1



TRANSITION G1/S

❖ Modèle pour E2F

A RETENIR !

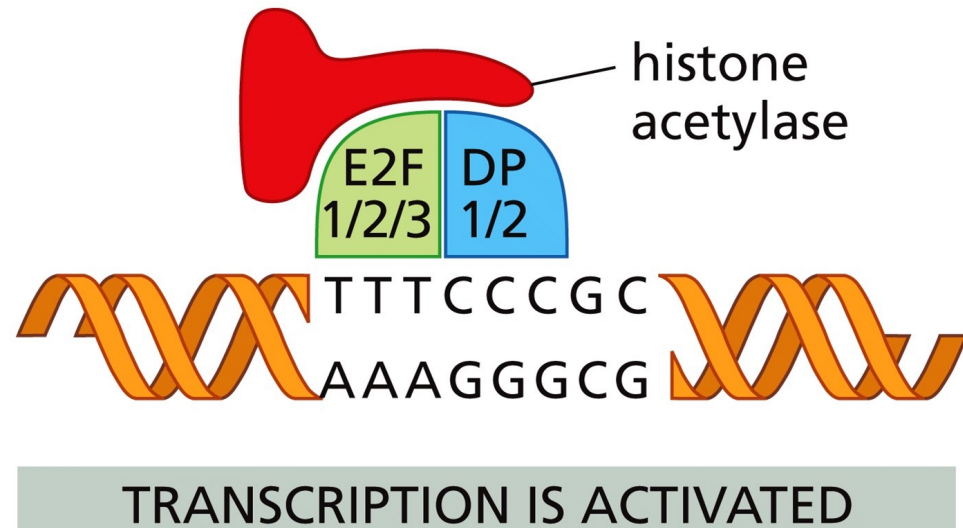
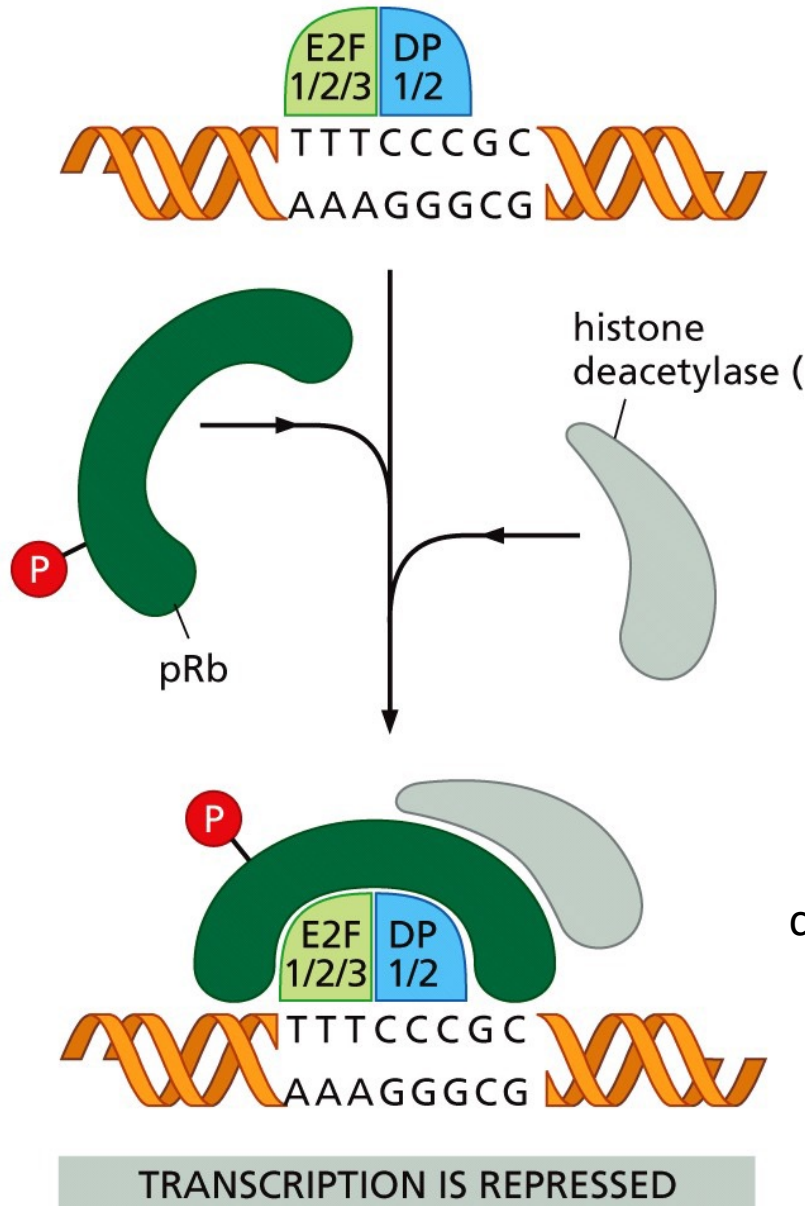


Figure 8.24b The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Remarque: Les facteurs de transcription E2F qui contrôlent l'entrée en phase S seront inactivés pendant la phase S par phosphorylation par le complexe Cycline A/CDK2

Figure 8.24a The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

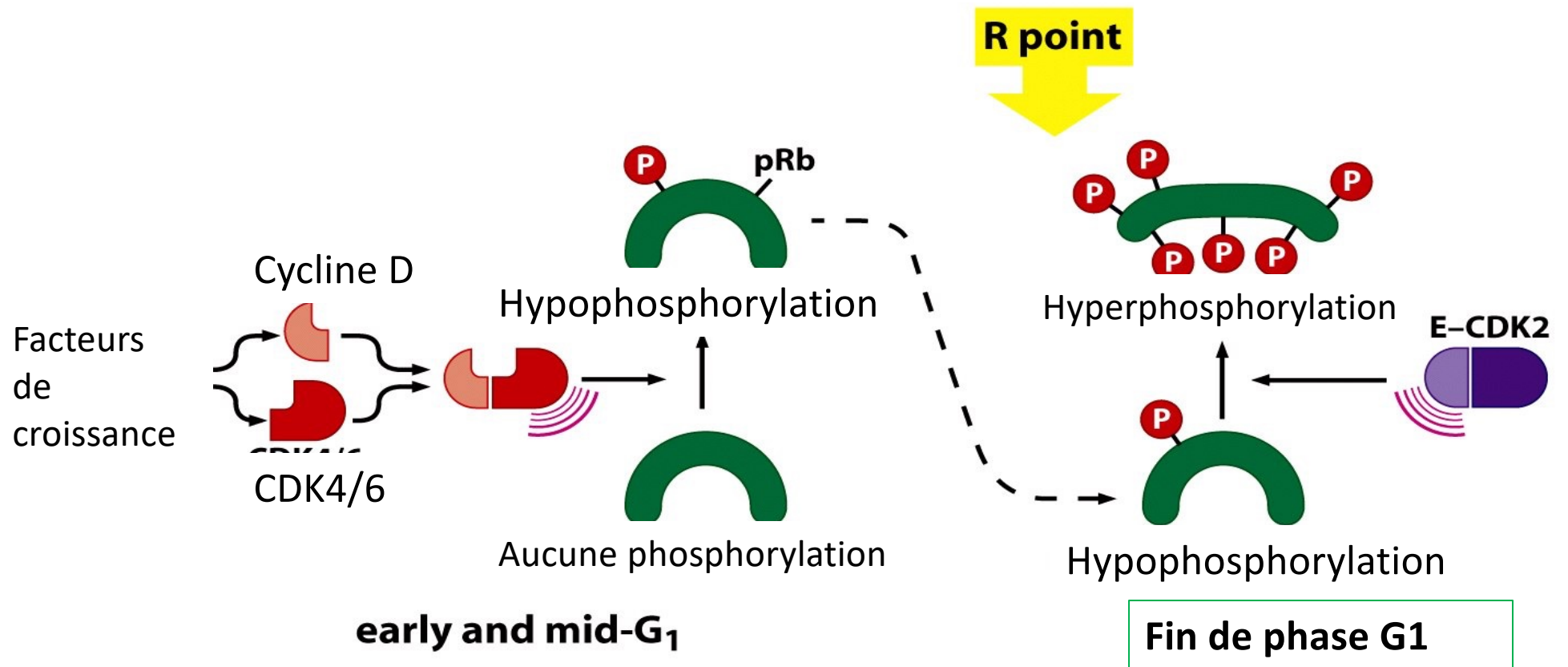
Rôles des facteurs de transcription E2F

E2Fs induisent:

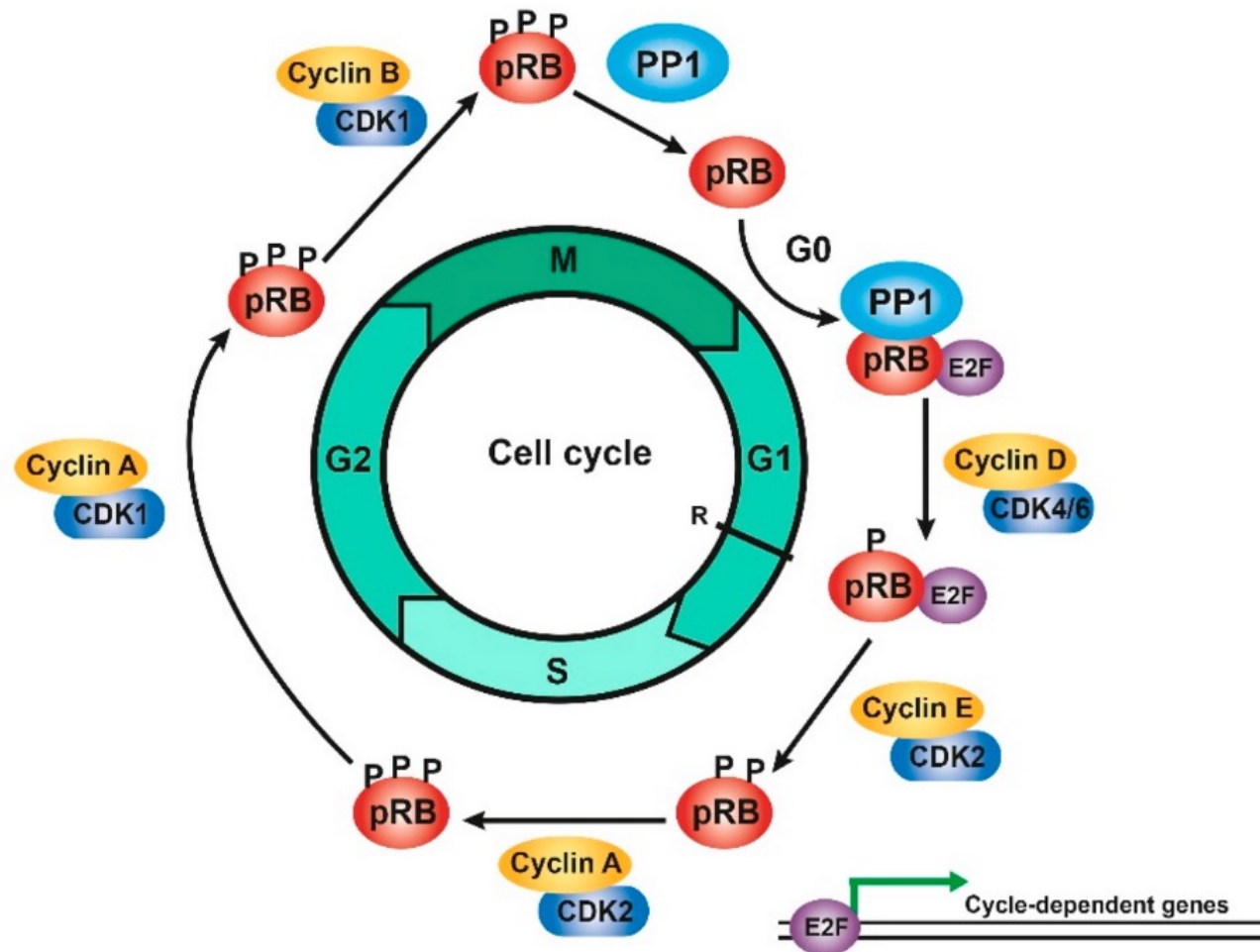
Cibles	Rôle
E2F	Amplification du signal
Orc1; cdc6; mcm6	Initiation réplication
DHFR; TK; pol-a	Synthèse d'ADN
Cyclines E, A; cdc2; c-myc	Progression dans le cycle cellulaire

TRANSITION G1/S

❖ Régulation de la phosphorylation de Rb (rappel)



Phosphorylation de pRb pendant le cycle cellulaire



TRANSITION G1/S

❖ Résumé

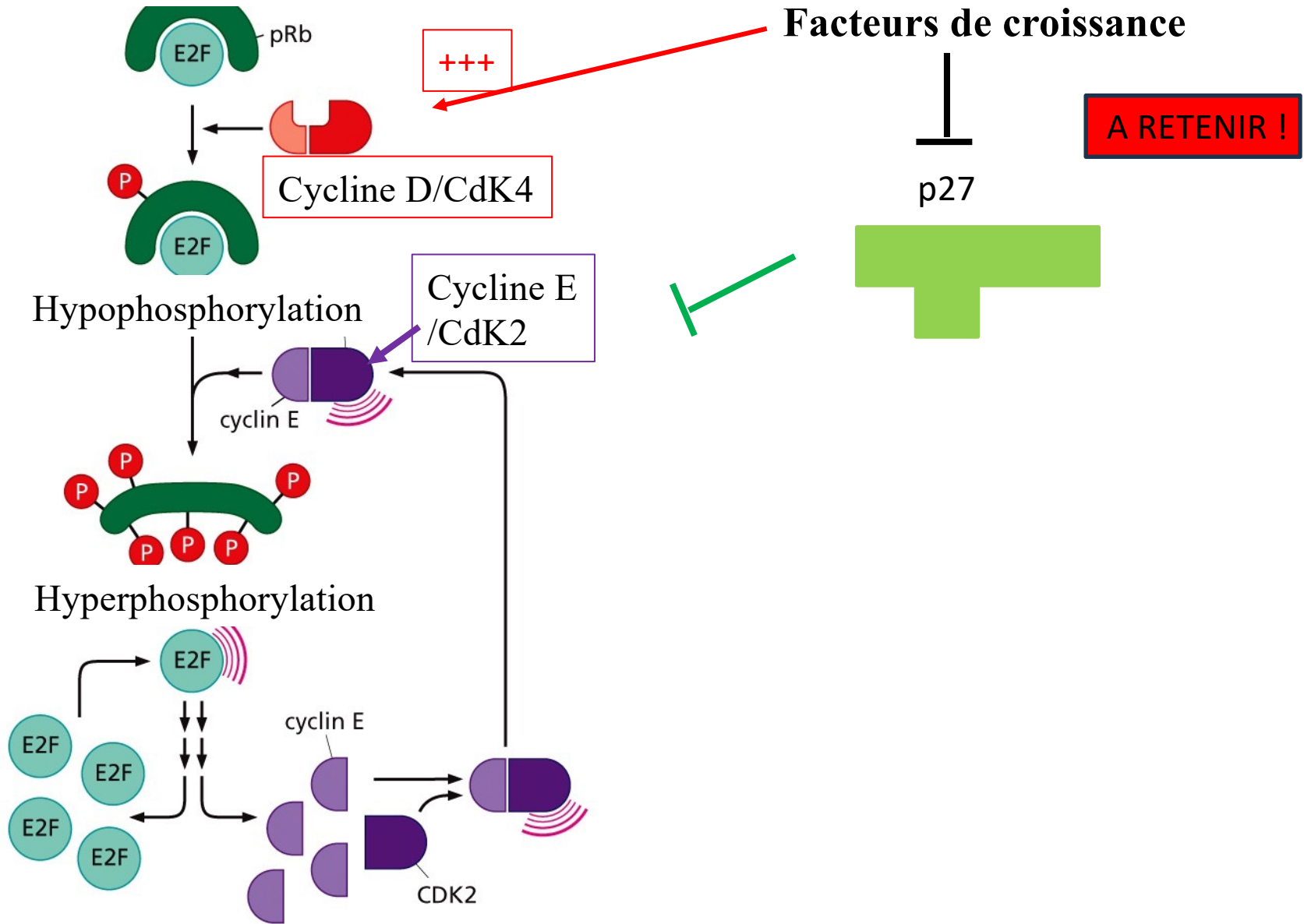


Figure 8.25a The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Après le point R, les complexes CDK/cyclines stimulent l'avancée du cycle

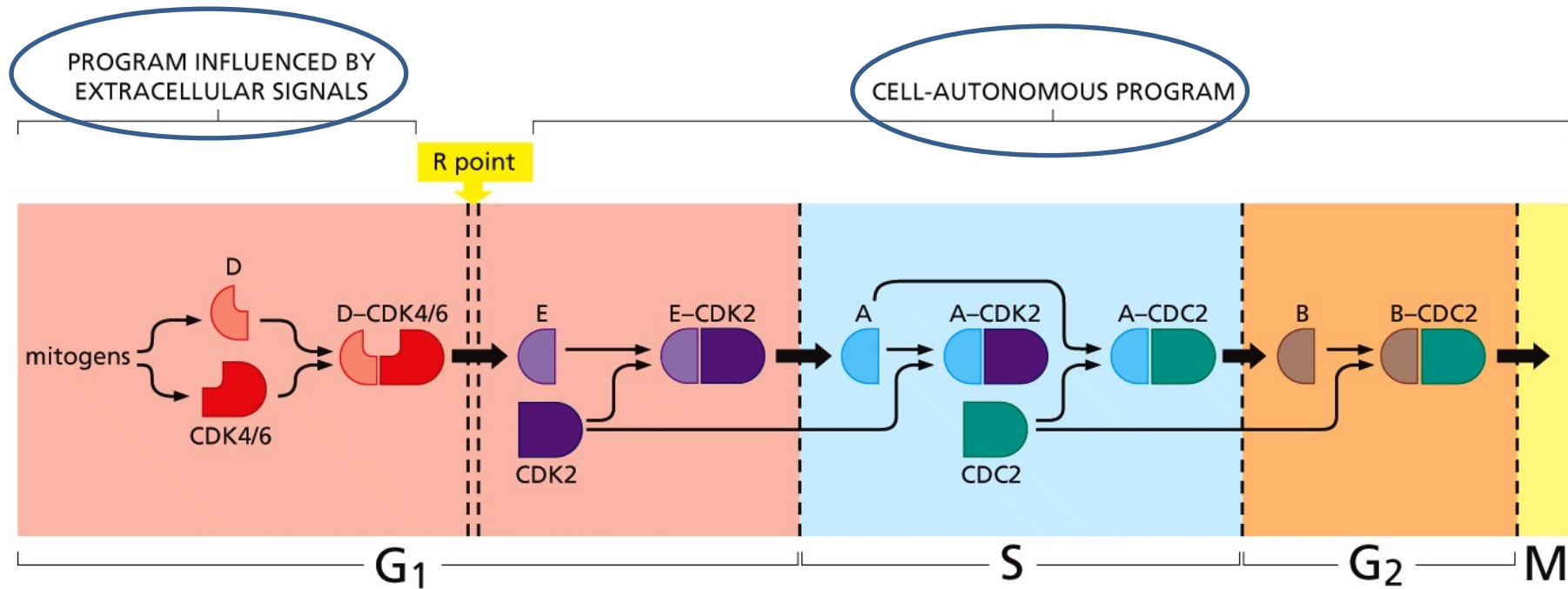
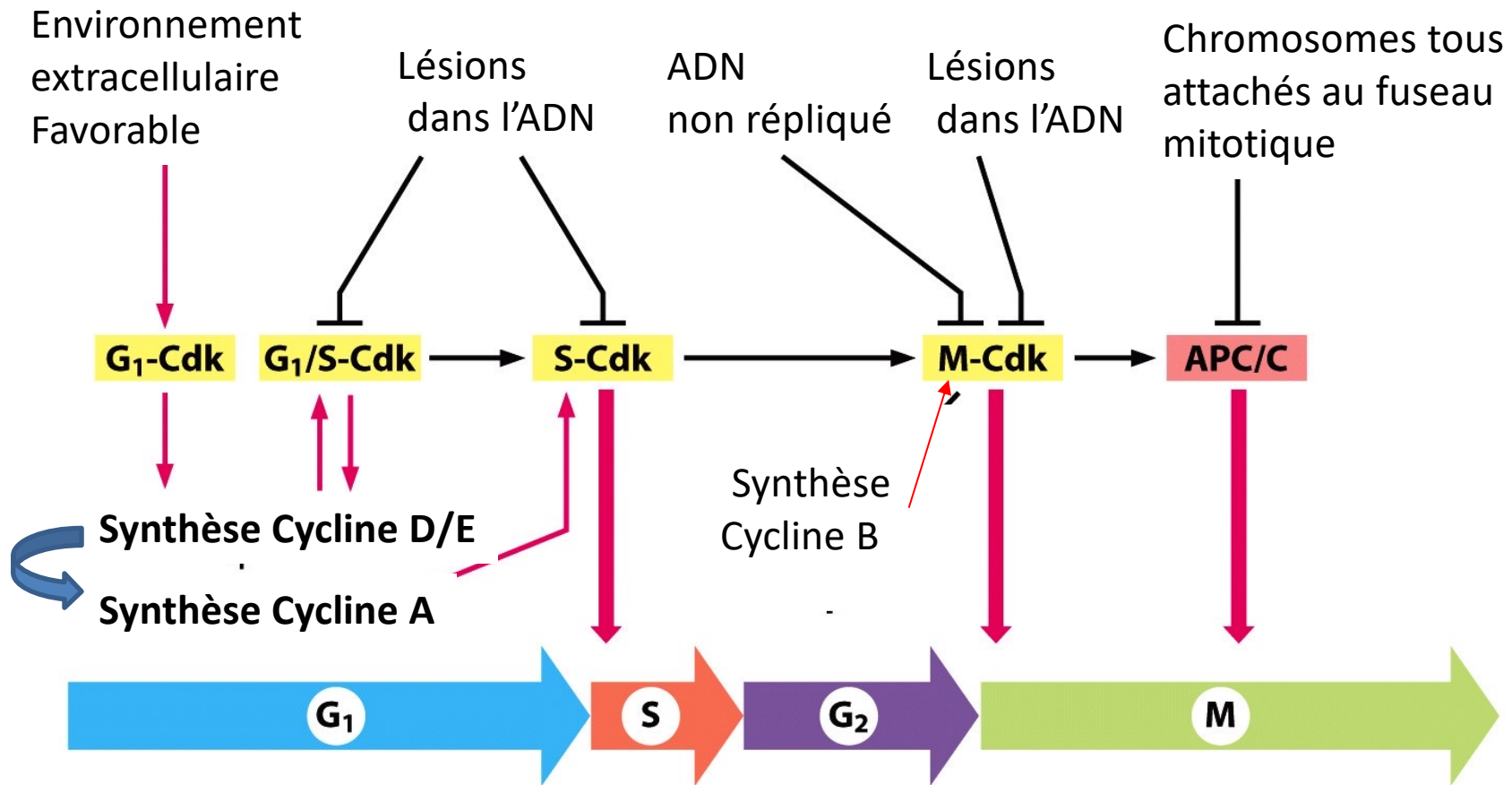


Figure 8.12 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

CDC2 = CDK1

MÉCANISME DE SURVEILLANCE DU CYCLE CELLULAIRE

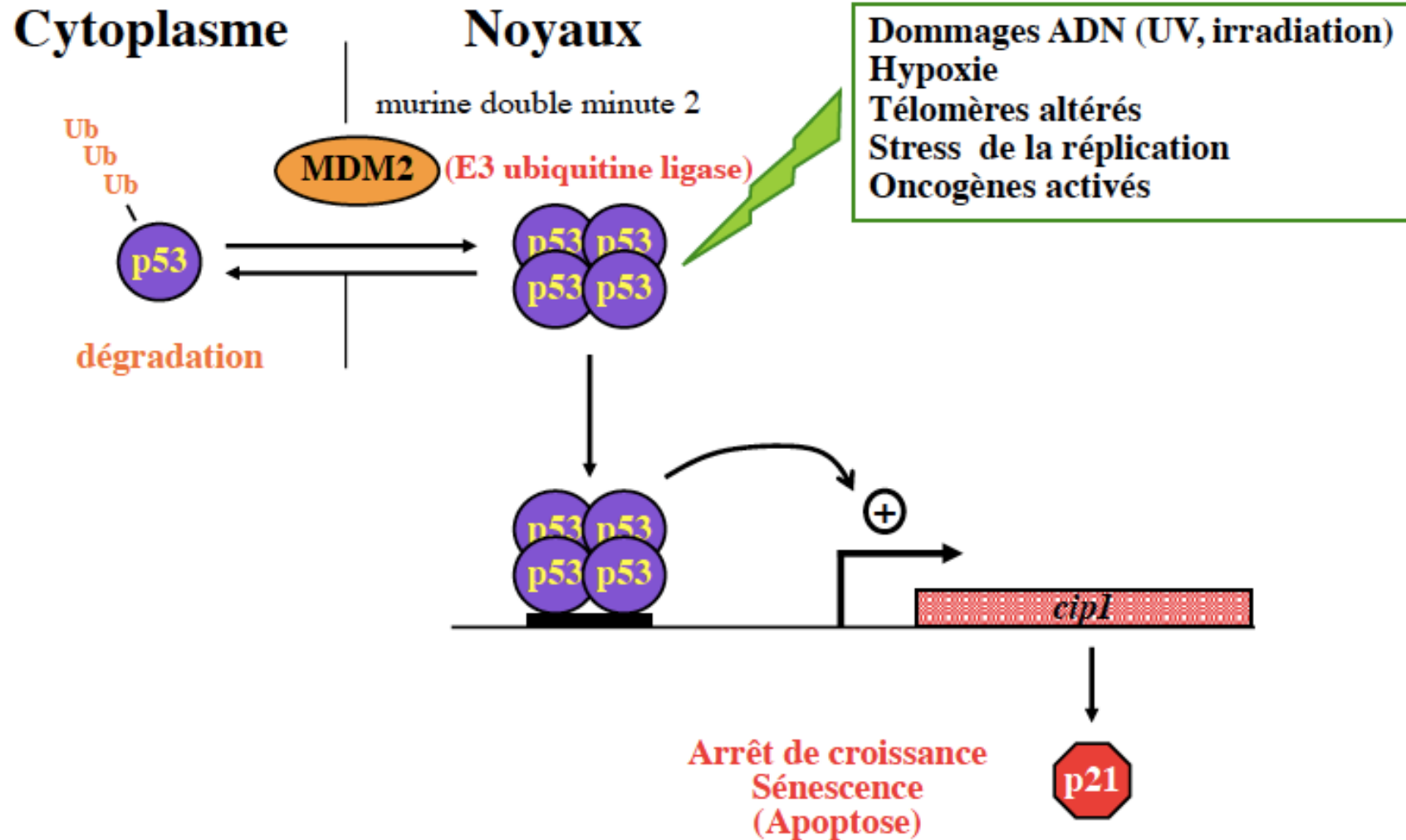
MECANISMES DE SURVEILLANCE



MECANISMES DE SURVEILLANCE

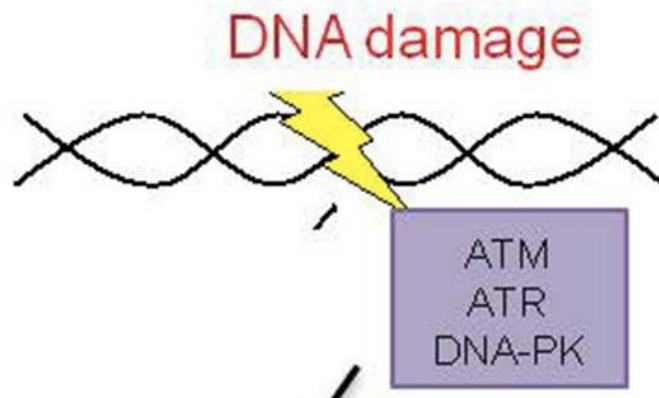
- ❖ Mécanismes intervenant lors de lésions de l'ADN :
stabilisation de la protéine p53 et induction de p21

A RETENIR !



MECANISMES DE SURVEILLANCE

- ❖ Mécanismes intervenant lors de lésions de l'ADN :
stabilisation de la protéine p53 par phosphorylation

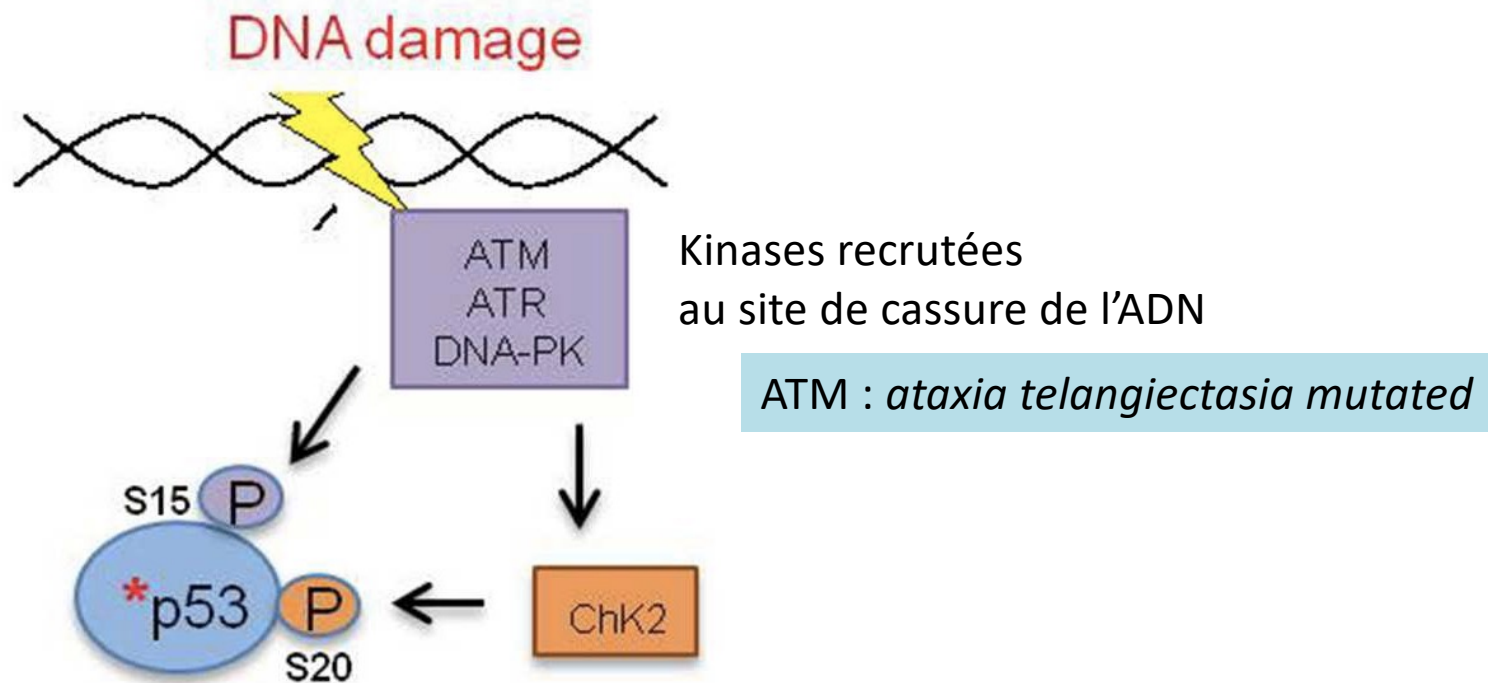


Kinases recrutées
au site de cassure de l'ADN

ATM : *ataxia telangiectasia mutated*

MECANISMES DE SURVEILLANCE

- ❖ Mécanismes intervenant lors de lésions de l'ADN :
stabilisation de la protéine p53 par phosphorylation



Phosphorylation et stabilisation de p53

MECANISMES DE SURVEILLANCE

❖ Mécanismes intervenant lors de lésions de l'ADN :

exemple :

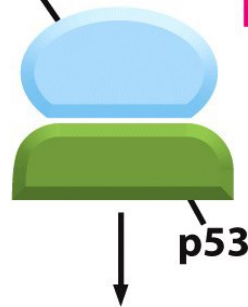
cassure de l'ADN en G1

A RETENIR !

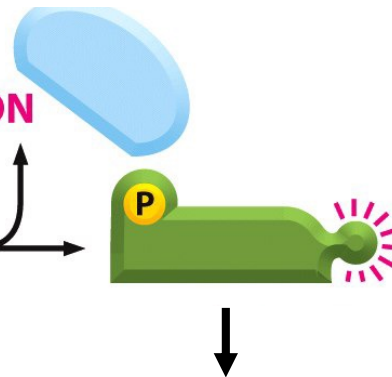
Recrutement ATM et autres protéines

Ubiquitine ligase

Mdm2



PHOSPHORYLATION
p53



Stabilisation de p53

Ubiquitinylation et
dégradation par le
protéasome

Synthèse d'un inhibiteur des cyclines-CdK (p21)

Cycline E-CDK2