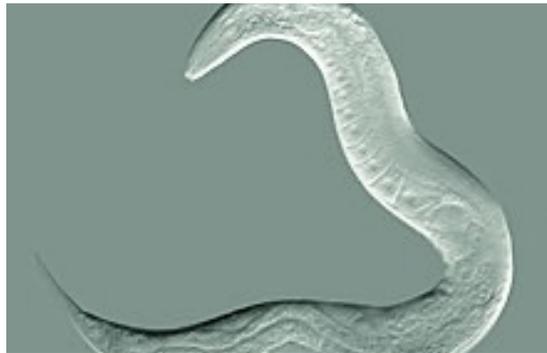
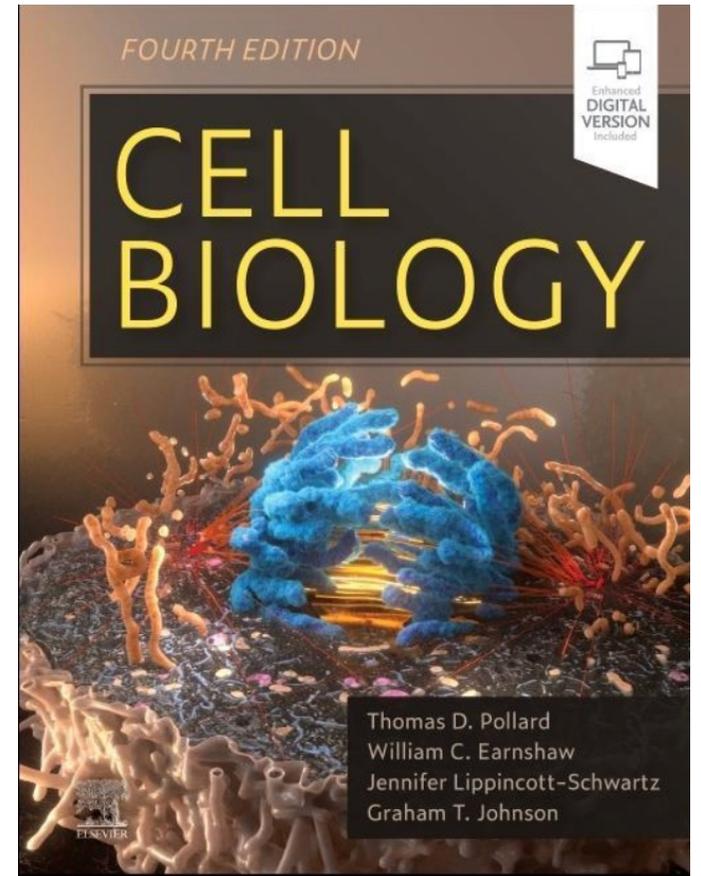
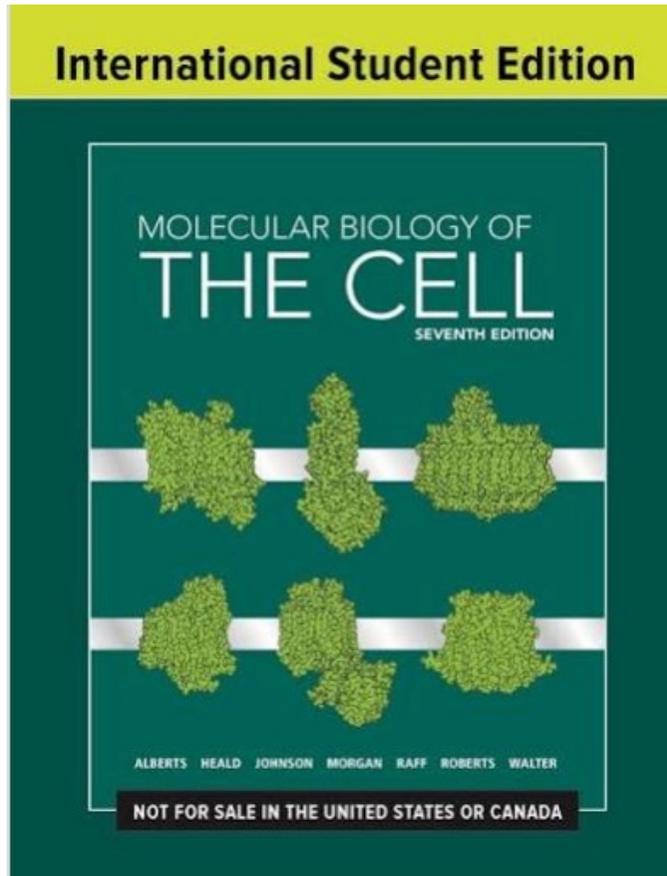
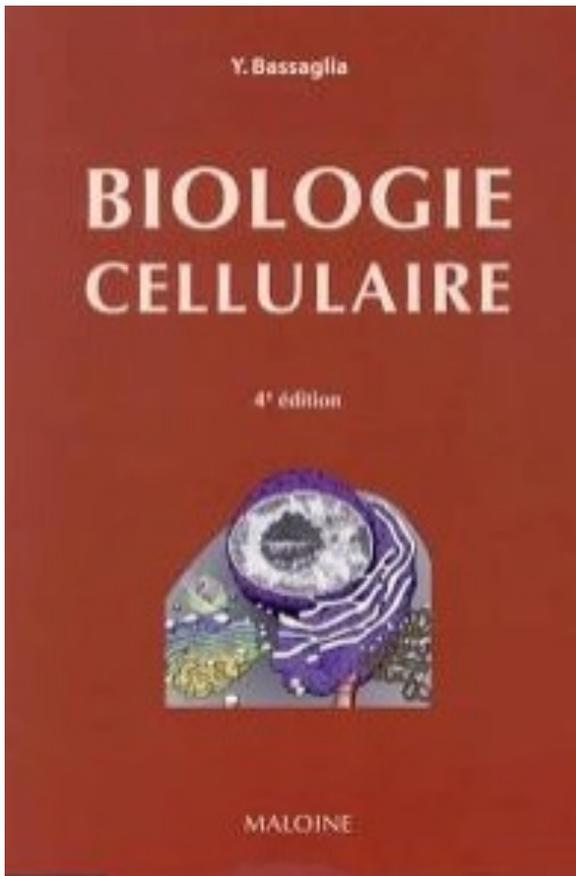


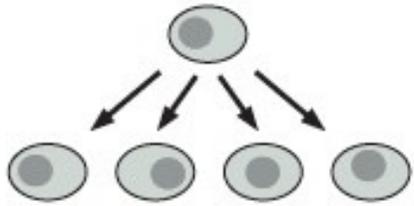
UE Biologie cellulaire et développement



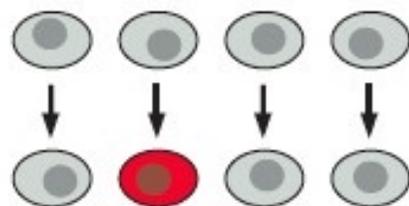


Lectures recommandées!

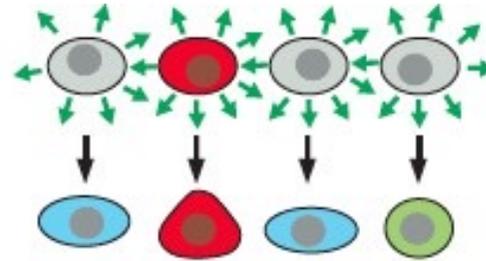
Comment créer un organisme multicellulaire ?



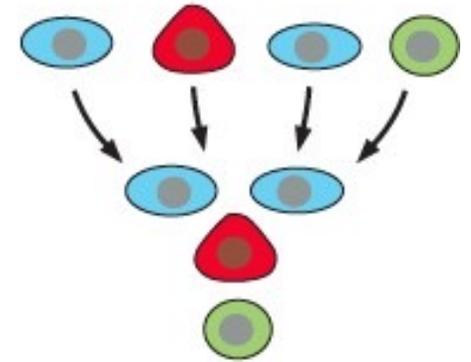
CELL PROLIFERATION



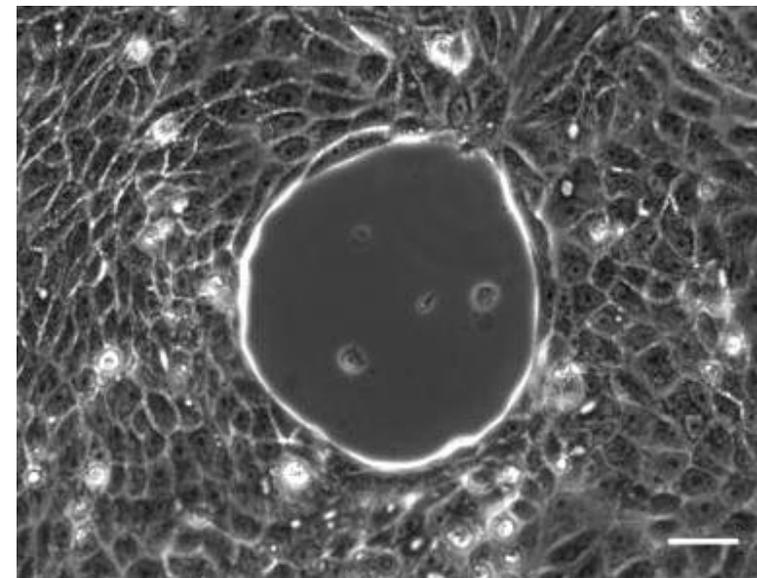
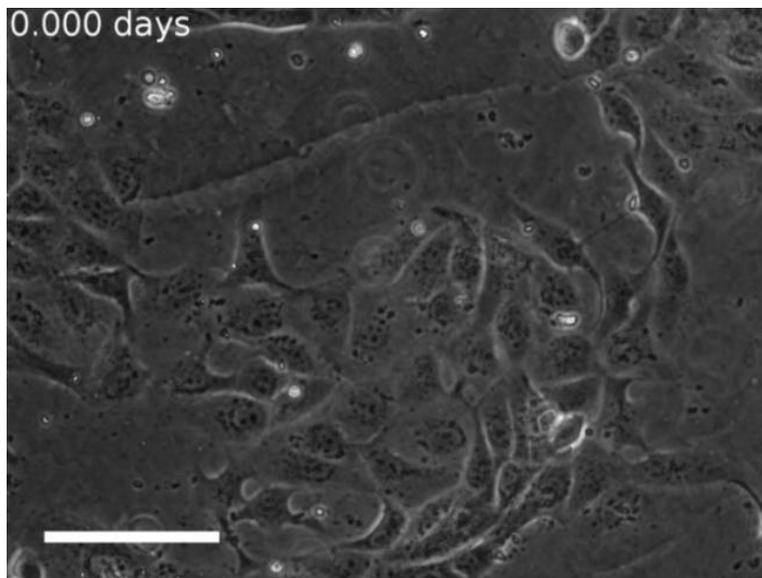
CELL SPECIALIZATION



CELL INTERACTION



CELL MOVEMENT



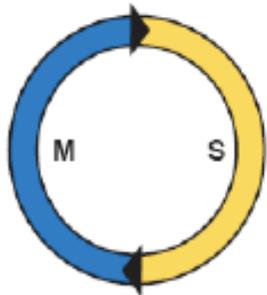
LA DIVISION CELLULAIRE



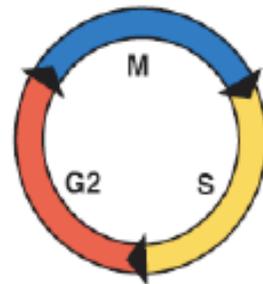
**I-VUE
D'ENSEMBLE
DU CYCLE
CELLULAIRE**

Les différents types de cycles cellulaires

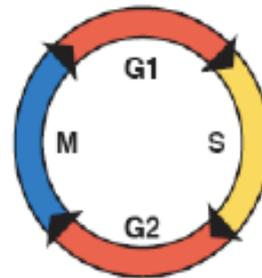
MITOTIC CELL CYCLES



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

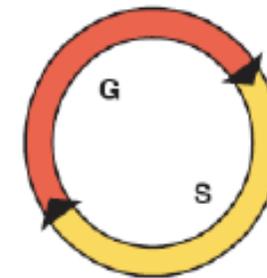


CELL CYCLES 14-16
Drosophila
Increase cell number
Uncoupled from cell growth
Contain checkpoints



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

POST-MITOTIC CELL CYCLE



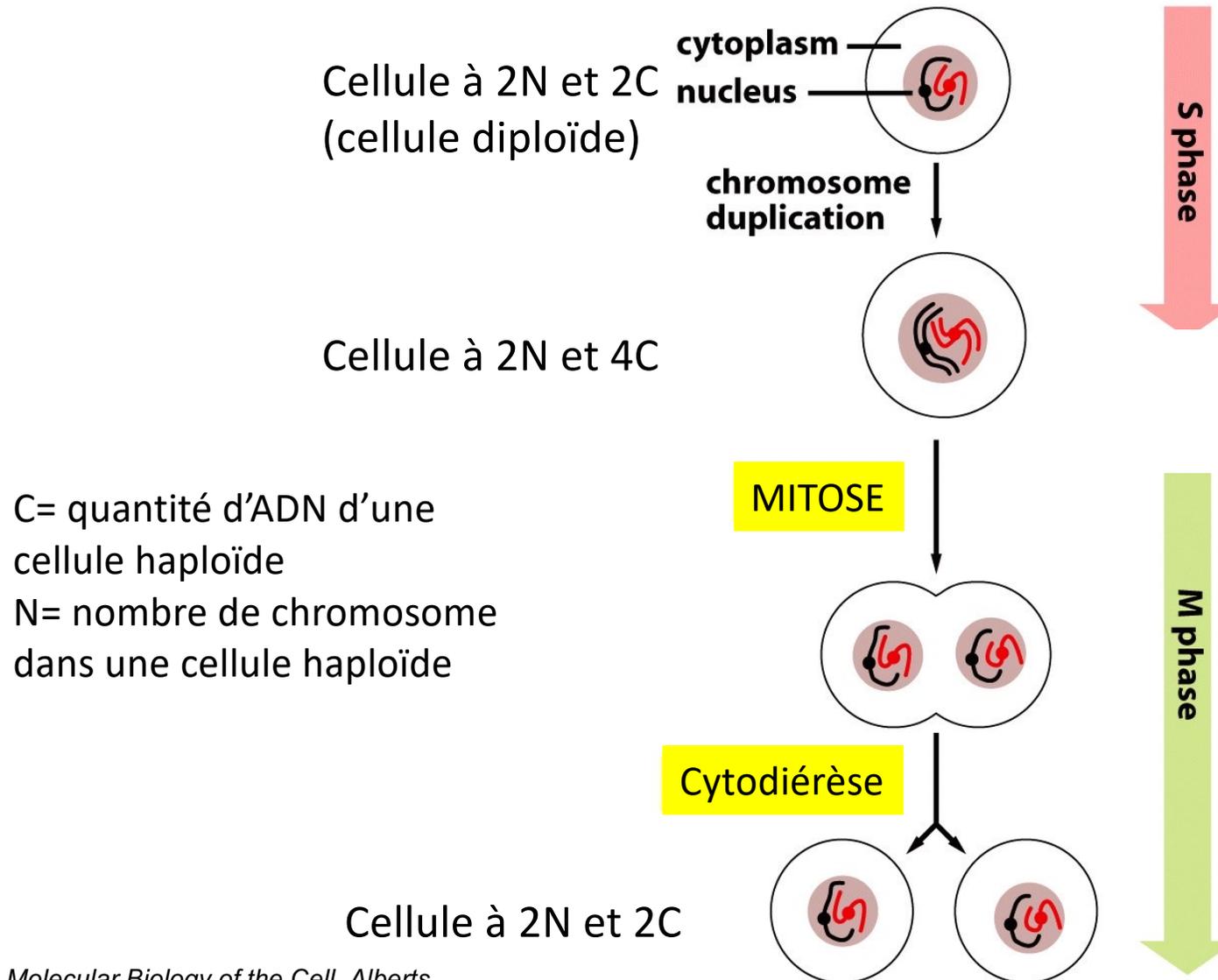
ENDOCYCLES
Drosophila Follicle cells
Medicago trunculata Root nodule
Arabidopsis Cortex
Nurse cells
Larval tissues
Do not increase cell number
Coupled to cell growth
Increase DNA ploidy

Cycles chez certains embryons
(phases précoces du développement)

La Phase S et la Réplication de l'ADN

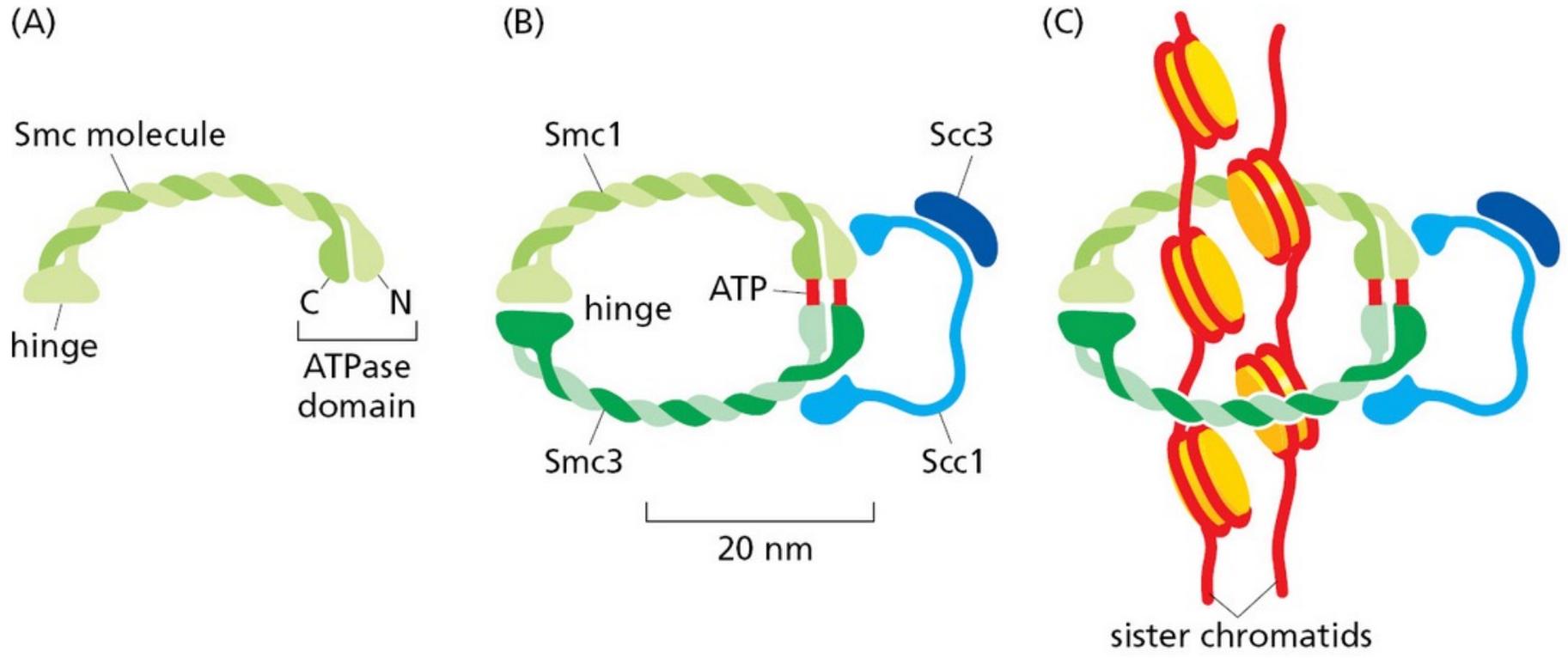
A RETENIR !

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

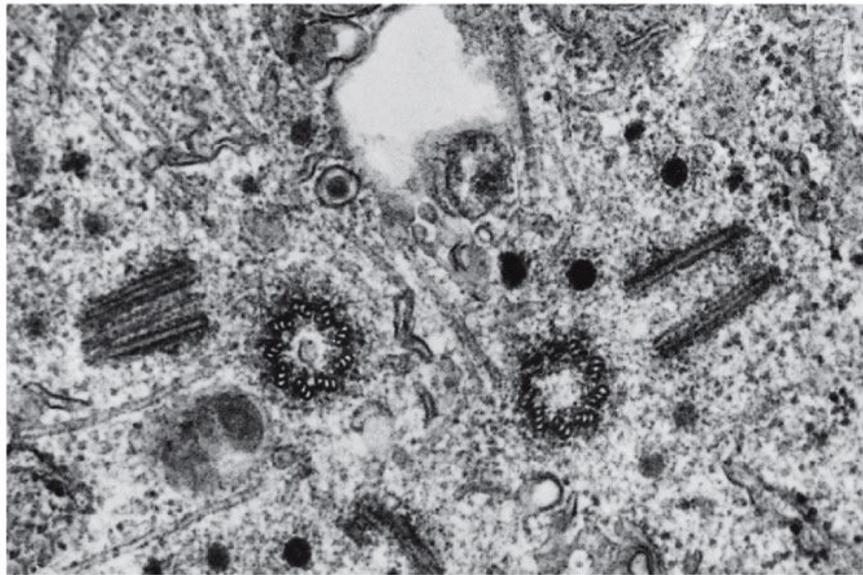


FOCUS: Les cohésines assurent la cohésion des chromatides sœurs

A RETENIR !



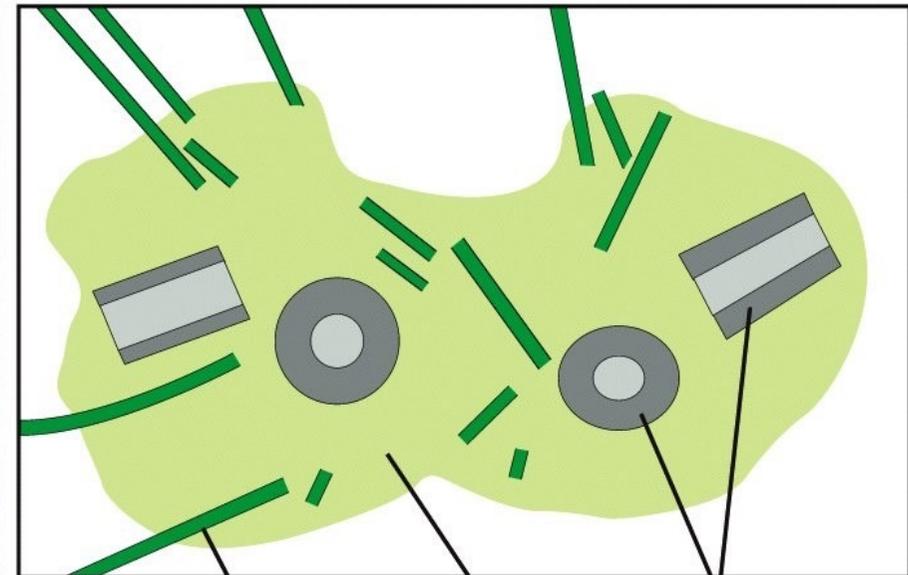
La Phase S et la Duplication des Centrosomes



(A)

1 μm

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



(B)

microtubule

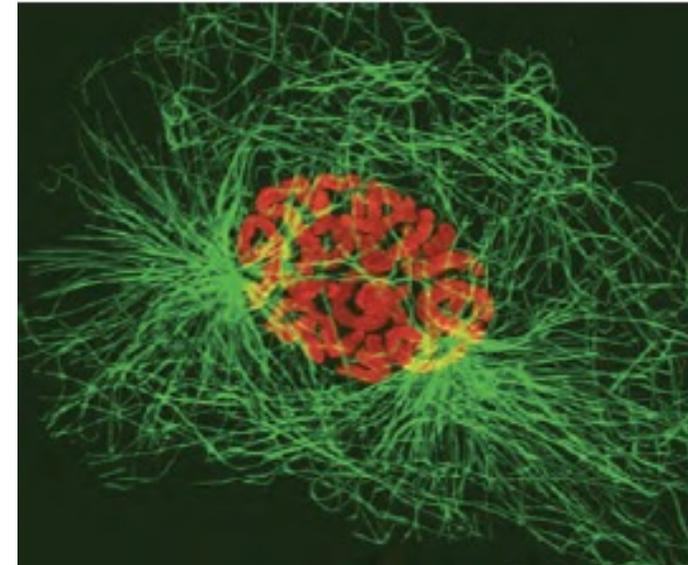
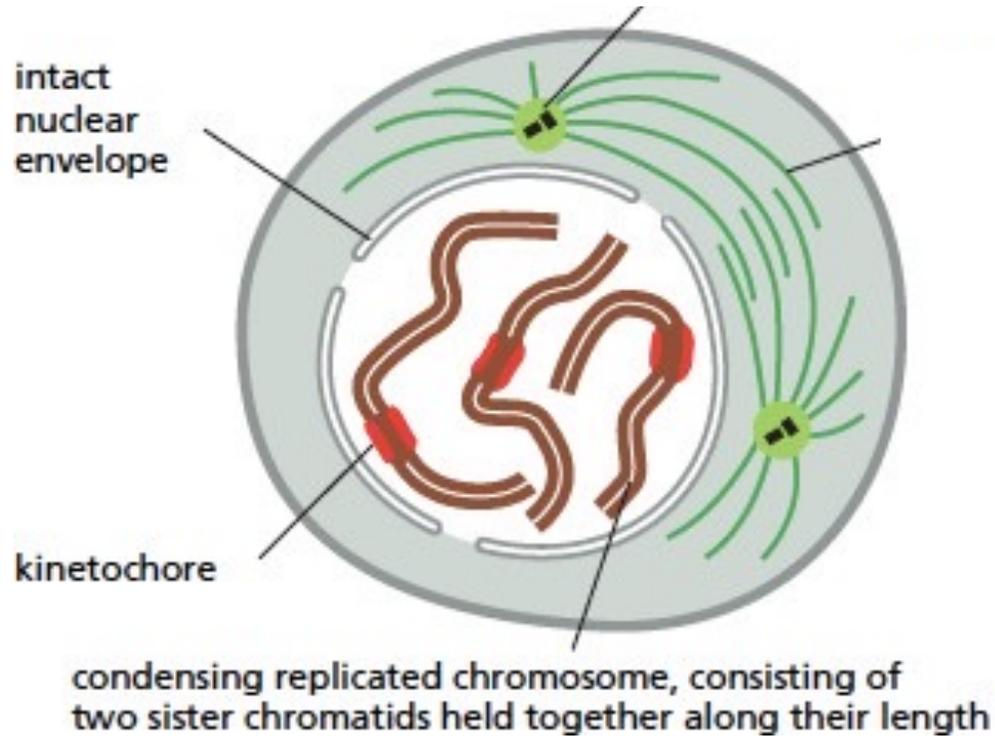
pericentriolar
matrix

pair of
centrioles

Les différentes étapes de la Mitose (M)

1 PROPHASE

A RETENIR !

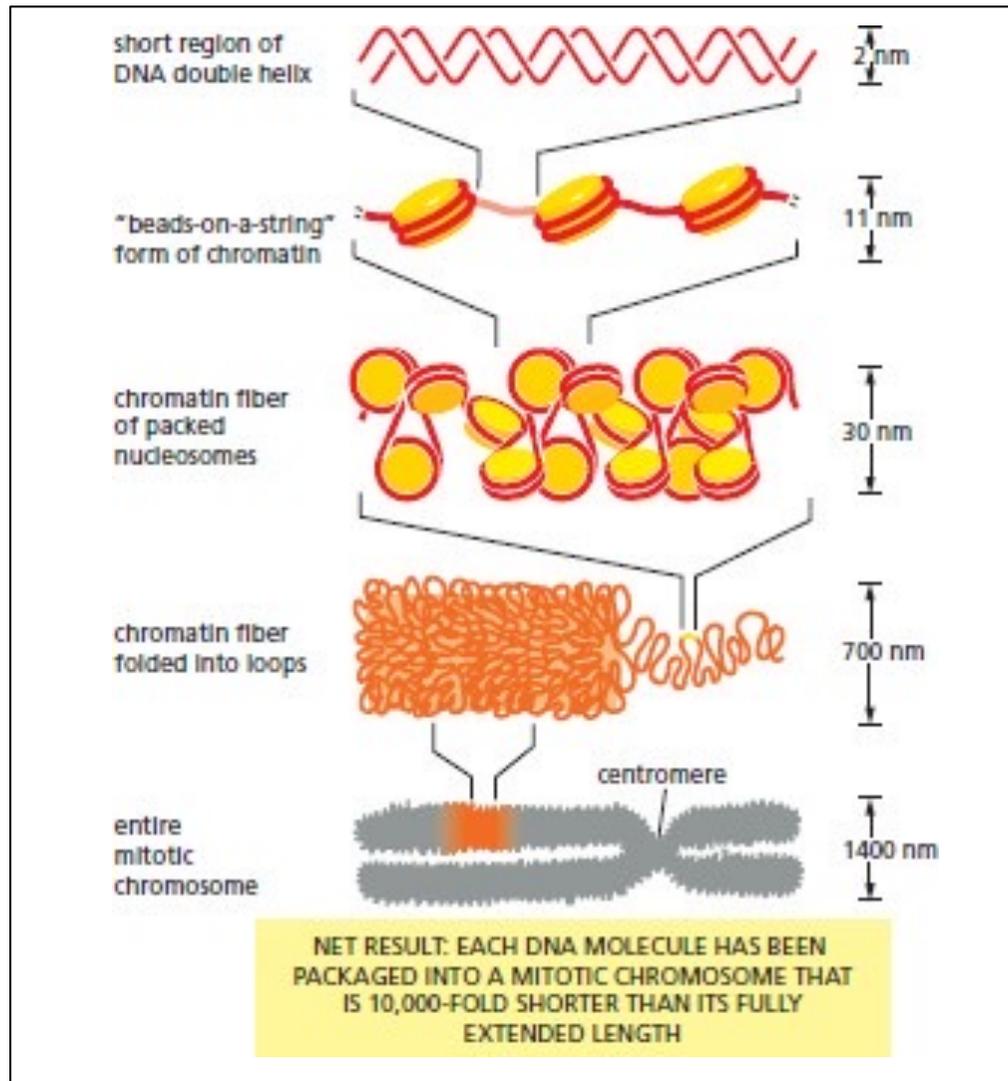


FOCUS: condensine et compaction de la chromatine

A RETENIR !

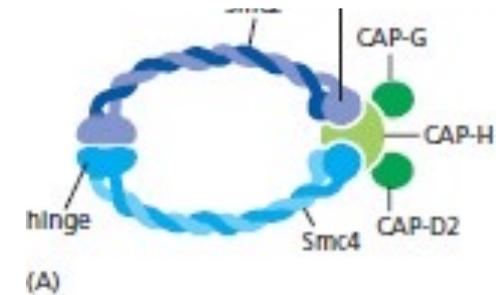
Phases de la division et événements associés

Compaction de la chromatine

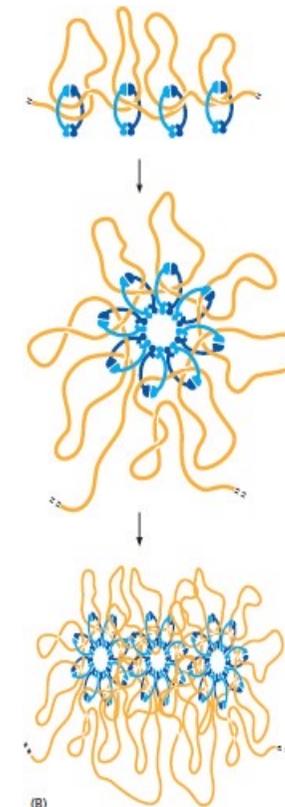


Condensine : 5 sous-unités

Domaine ATPase



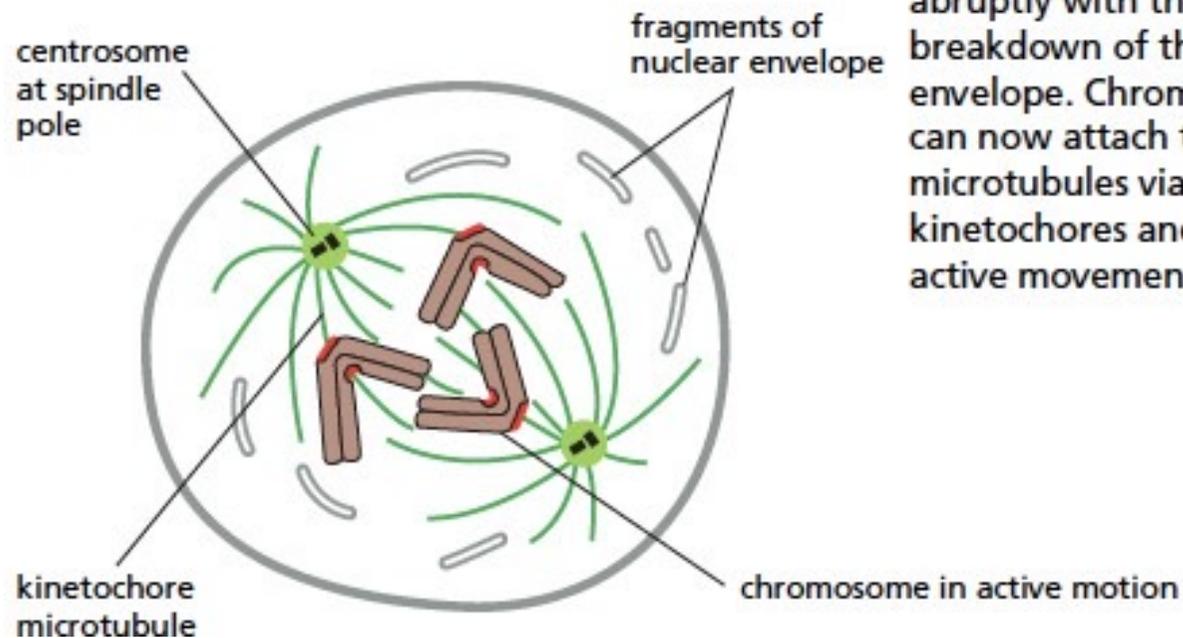
Association à l'ADN



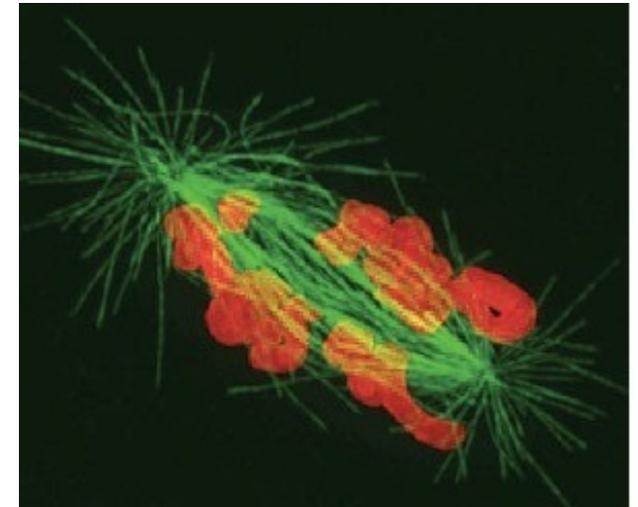
Les différentes étapes de la Mitose (M)

A RETENIR !

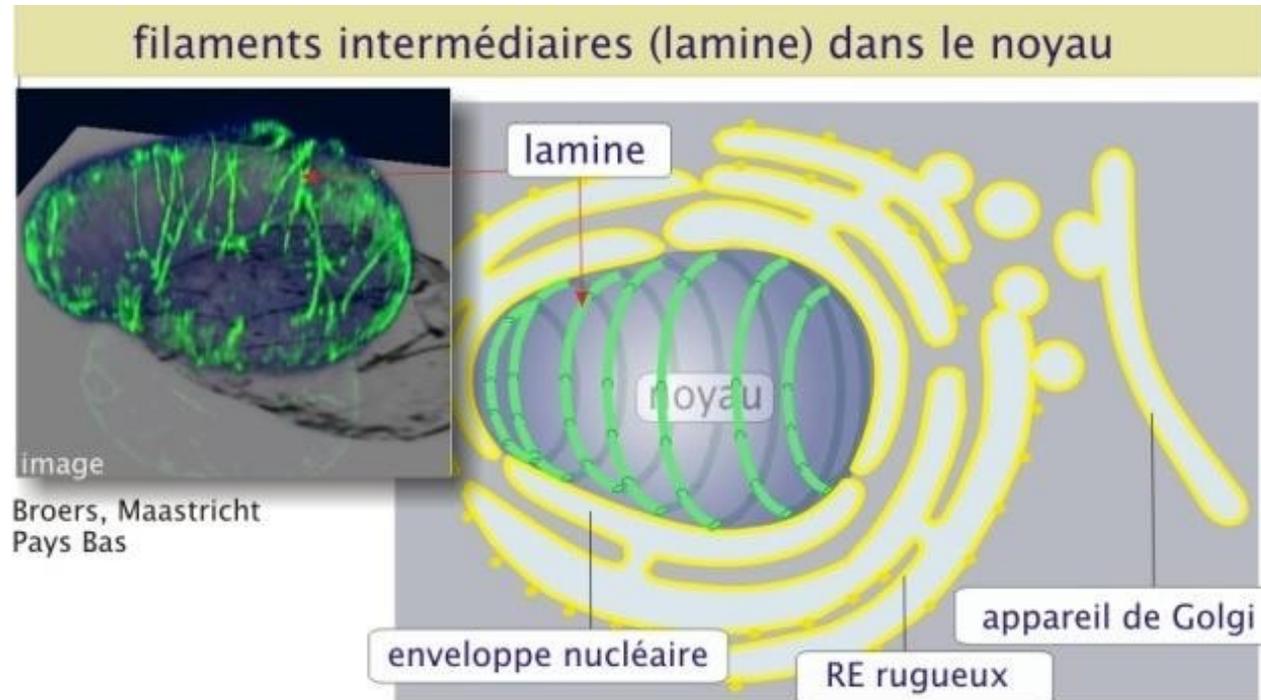
2 PROMETAPHASE



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



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)



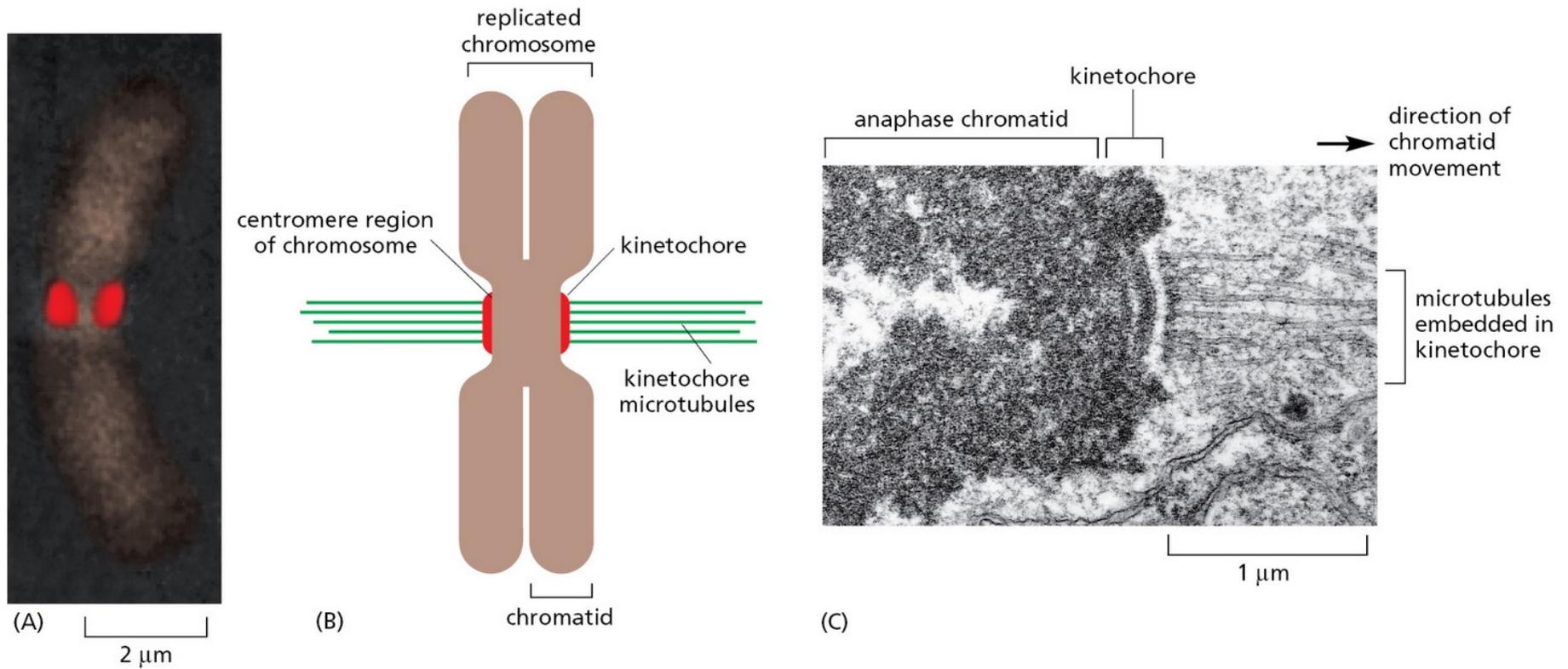
Scaffildi et al., 2005

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!)

A RETENIR !

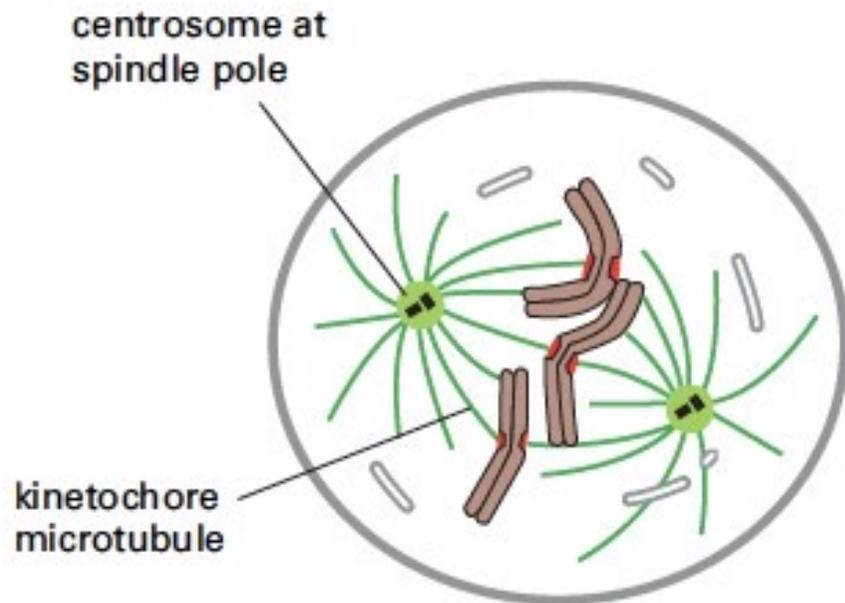
FOCUS: Les kinétochores attachent les chromatides sœurs au fuseau mitotique



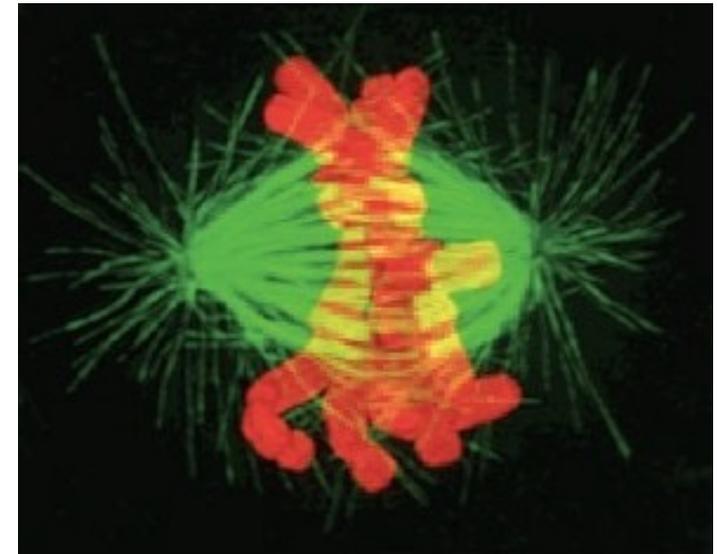
Les différentes étapes de la Mitose (M)

A RETENIR !

3 METAPHASE

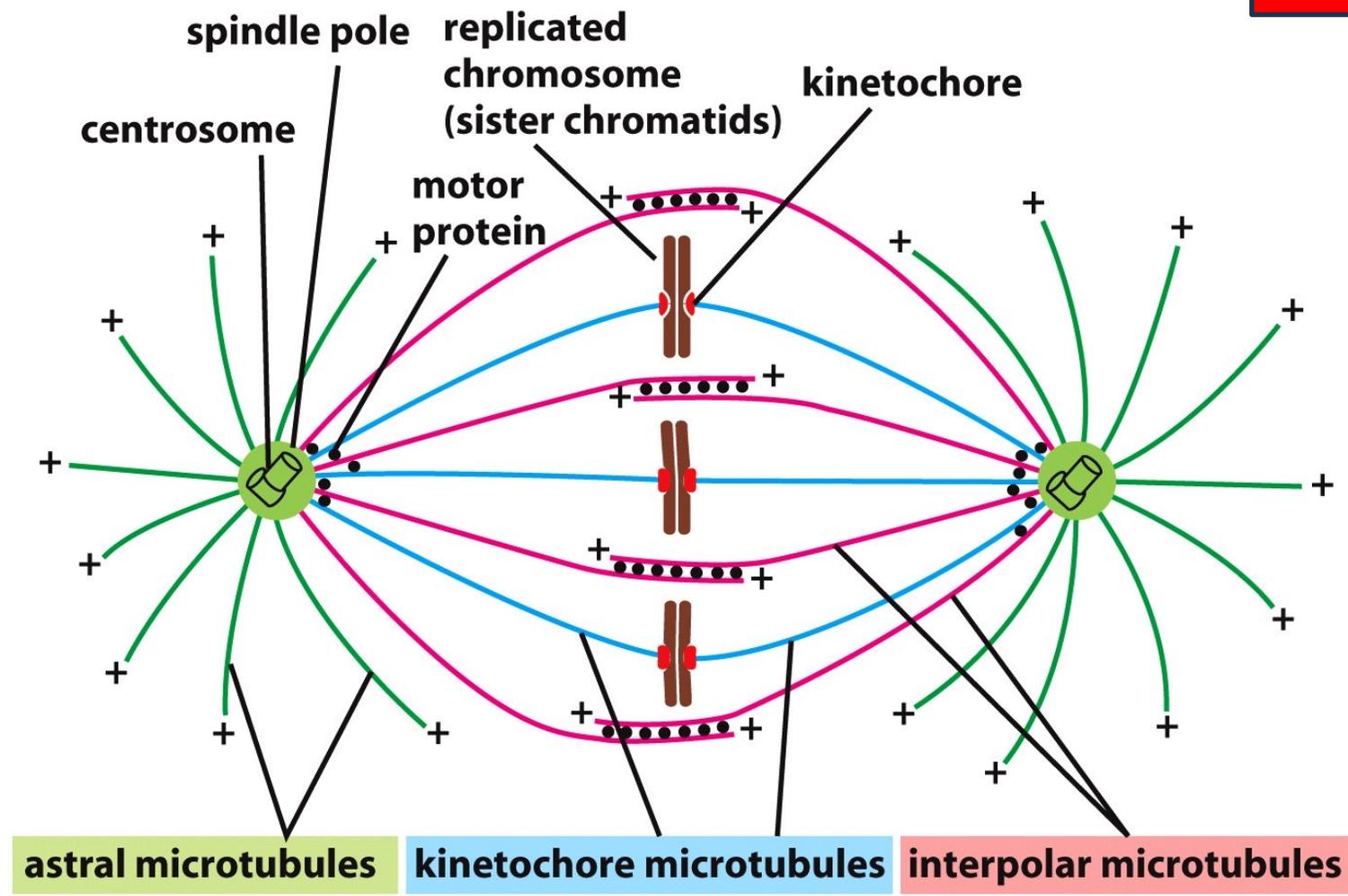


At **metaphase**, the chromosomes are aligned at the equator of the spindle, midway between the spindle poles. The kinetochore microtubules attach sister chromatids to opposite poles of the spindle.



FOCUS: Assemblage du fuseau mitotique

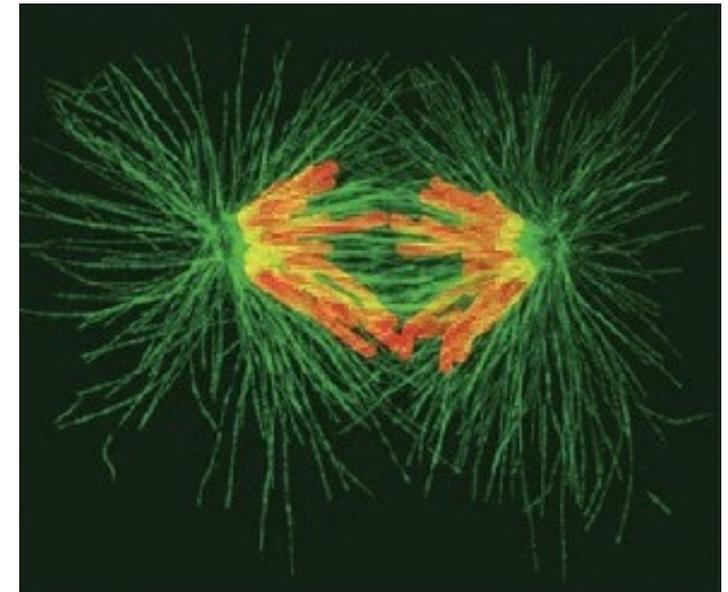
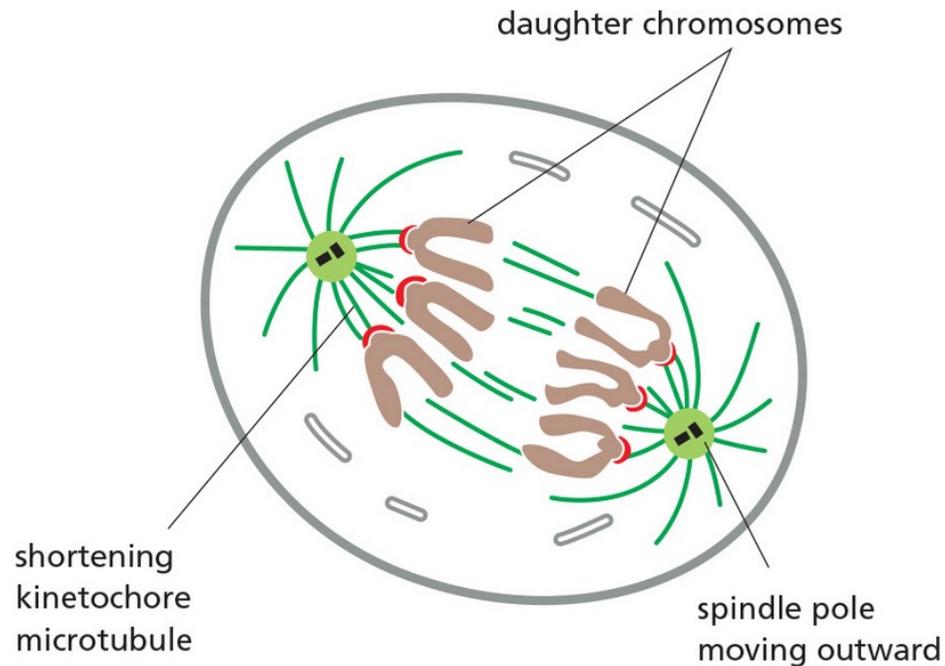
A RETENIR !



Les différentes étapes de la Mitose (M)

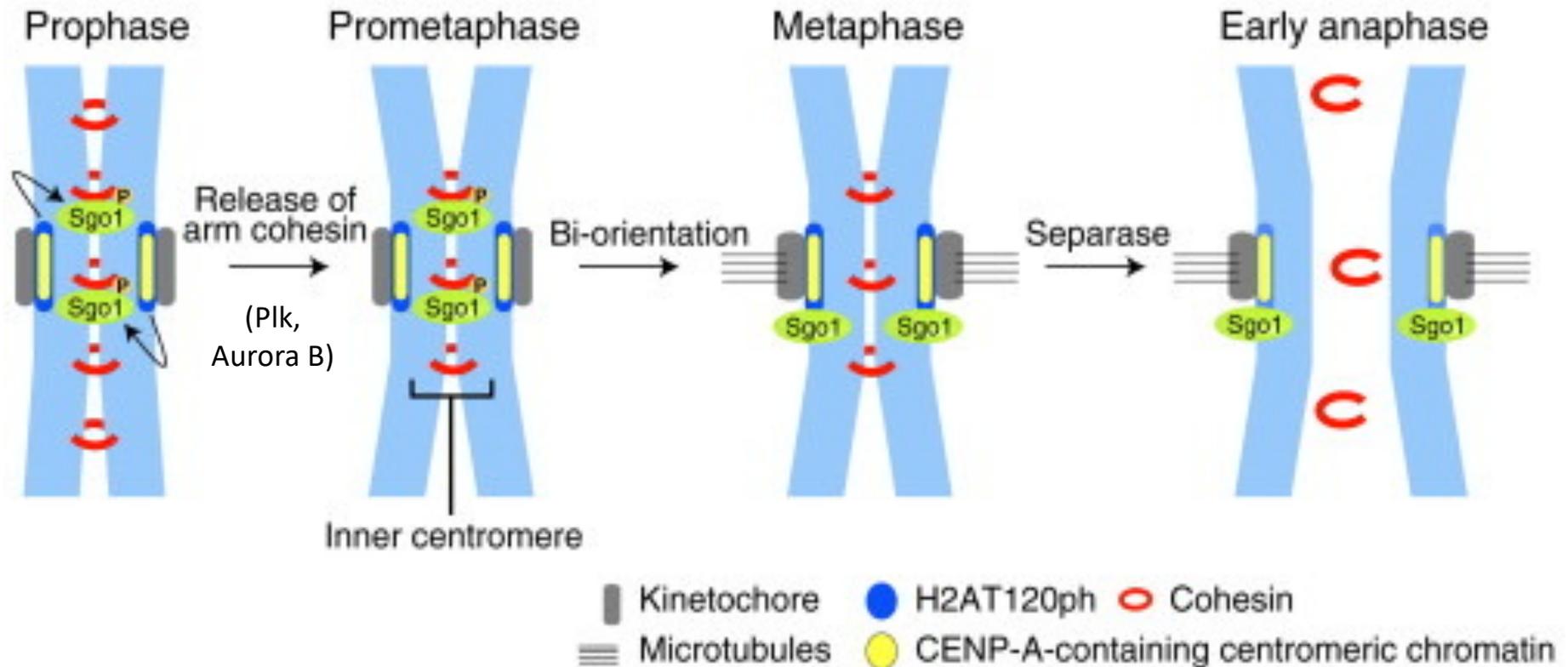
4 ANAPHASE

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



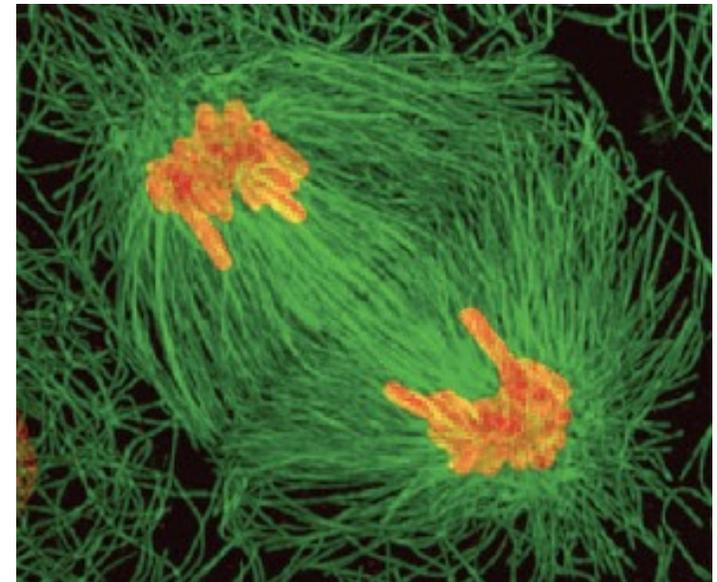
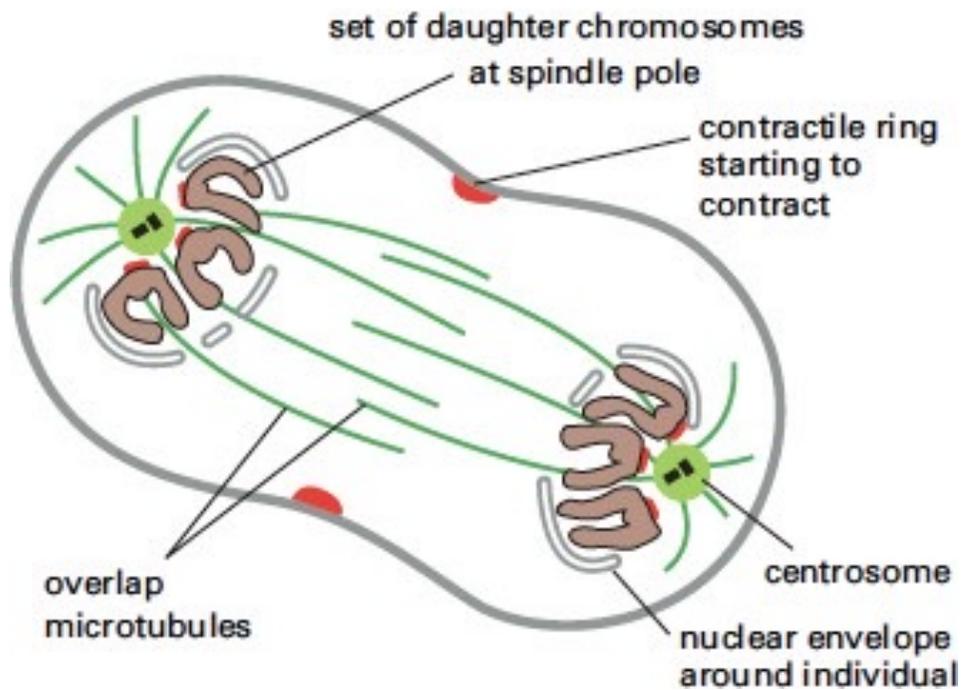
Current Biology

Sgo1 Shugoshin 1 (ange gardien!)

Les différentes étapes de la Mitose (M)

A RETENIR !

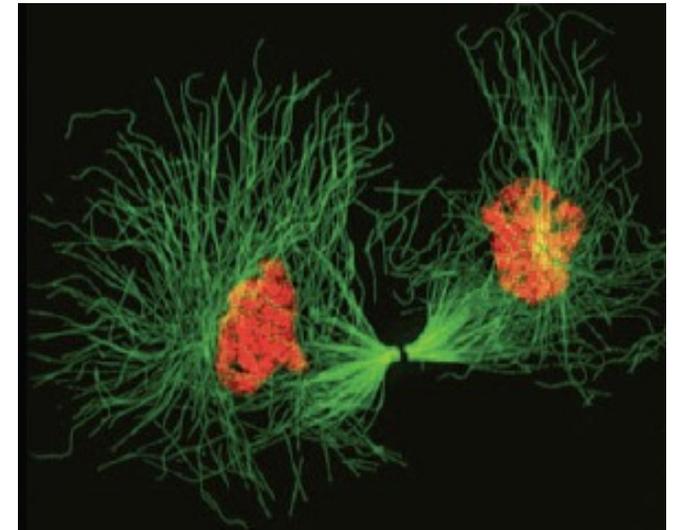
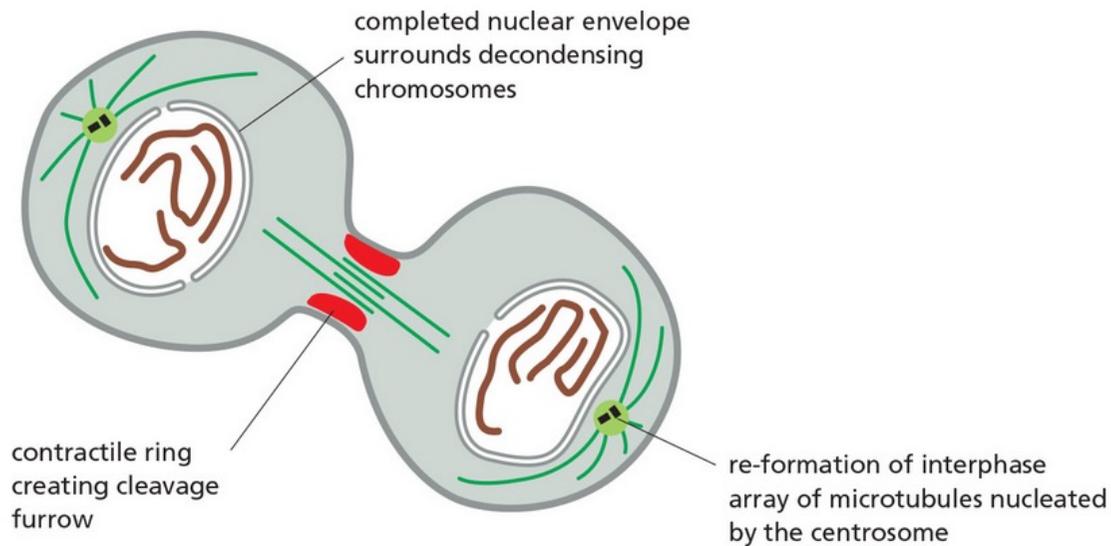
5 TELOPHASE



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

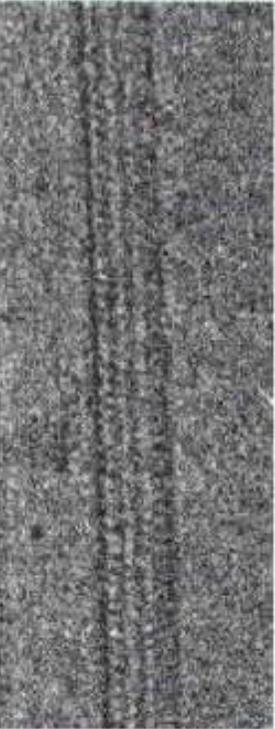
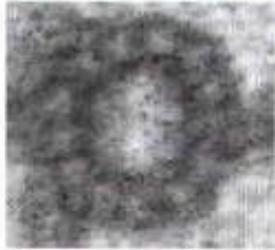
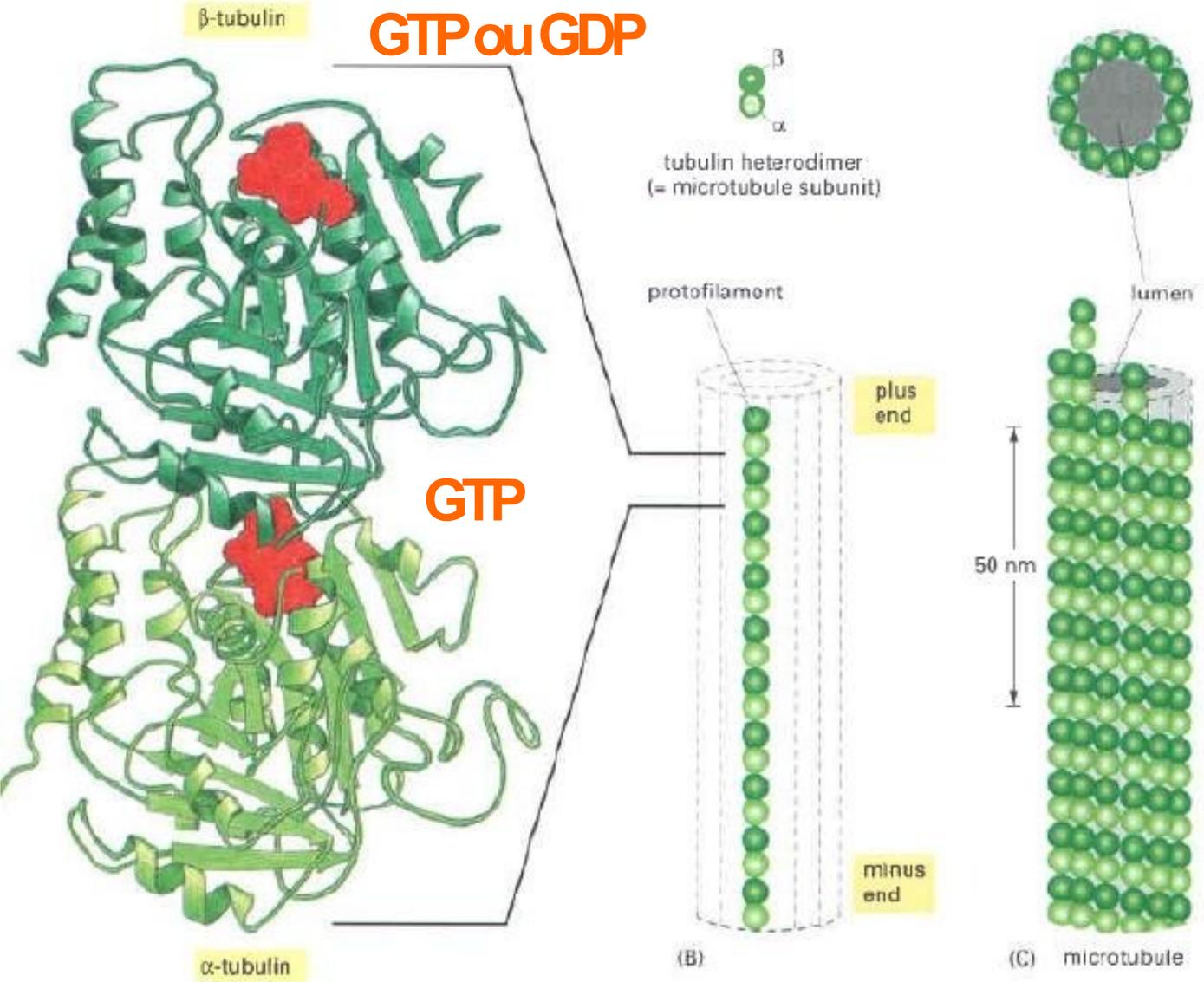
II-RÔLES DU CYTOSQUELETTE



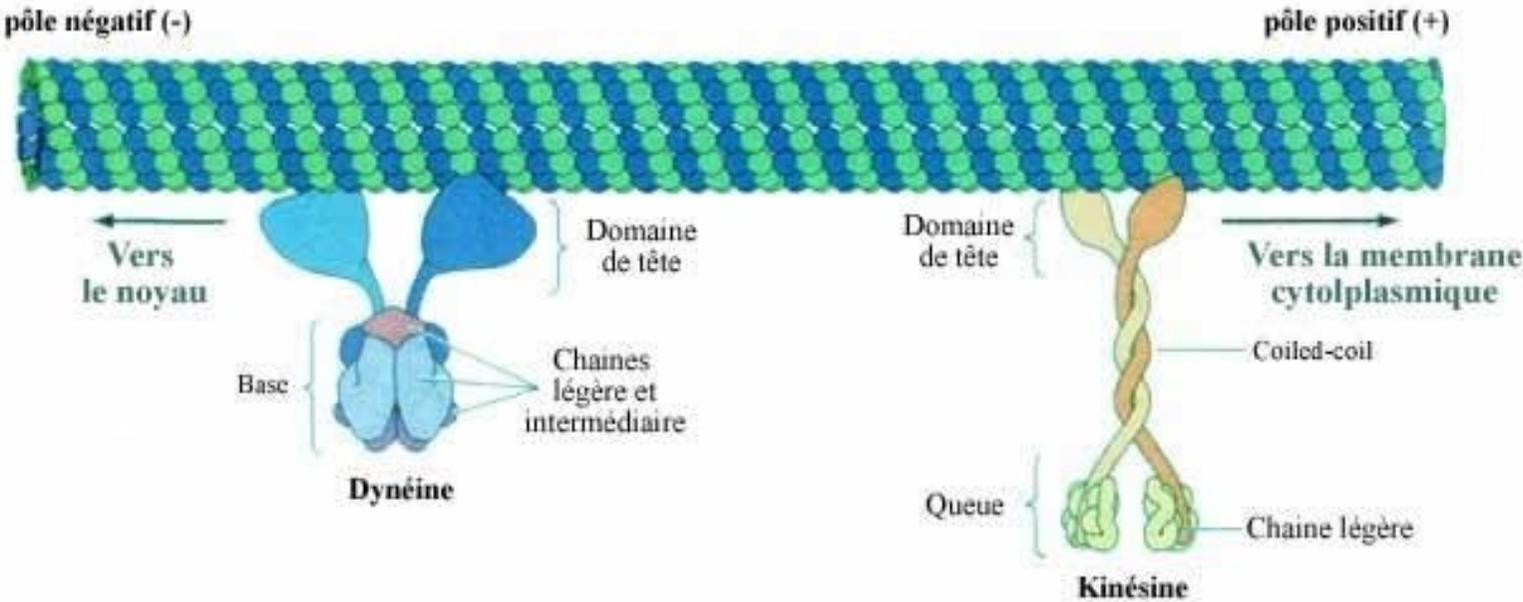
A/ Les microtubules de tubulines: Rôles au cours de la Mitose

Les microtubules

A RETENIR !

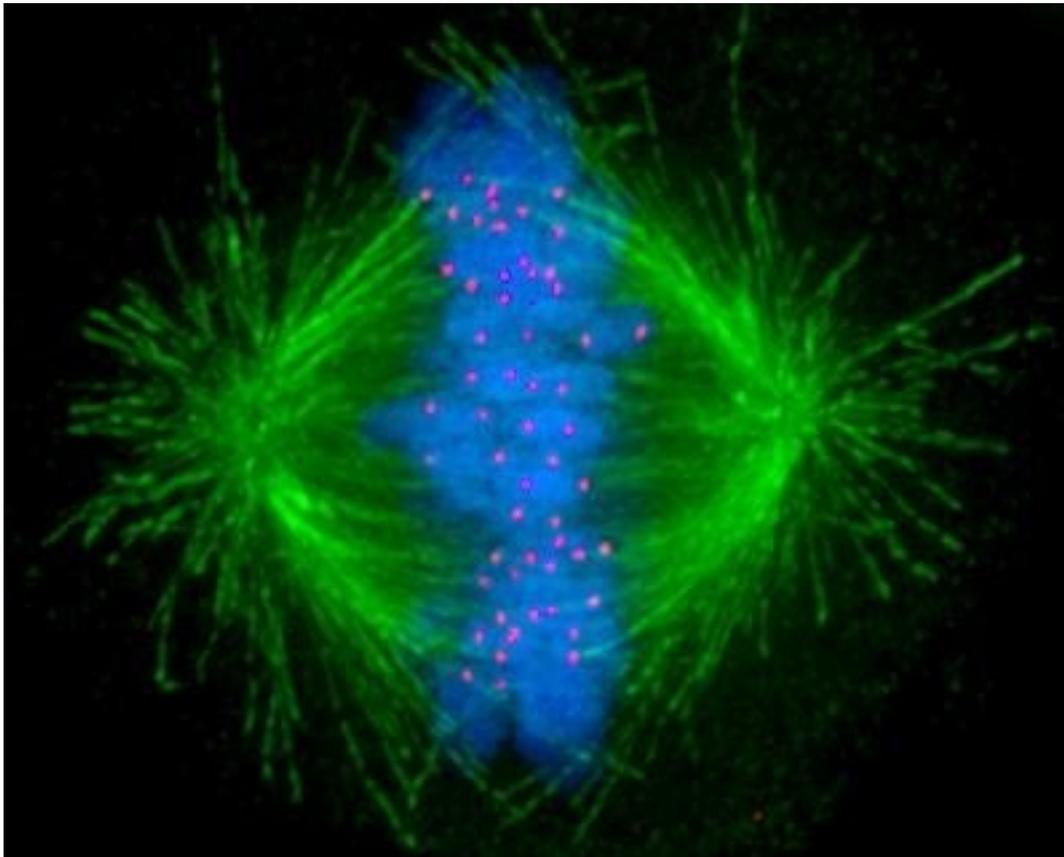


Les kinésines et les dynéines



Organisation des microtubules au cours de la mitose

. Fuseau mitotique

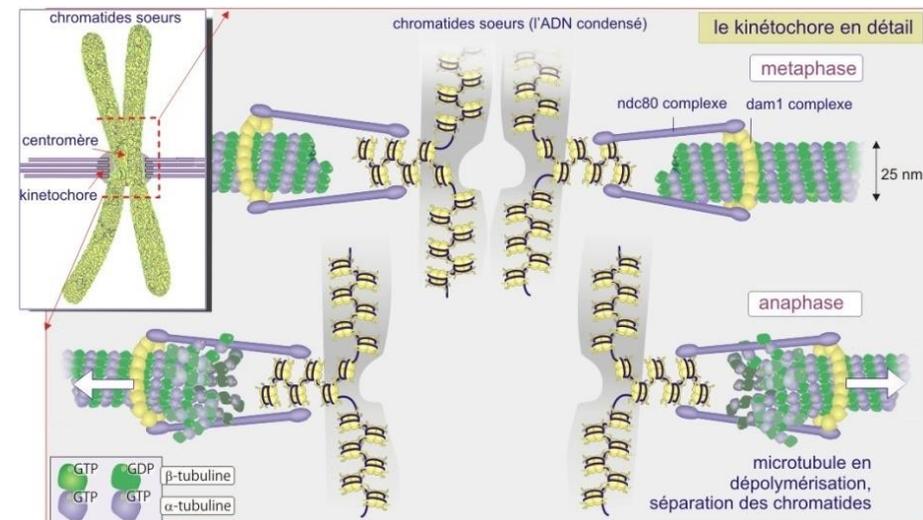


Immunofluorescence:

Vert: tubuline β

Rose: kinétochores

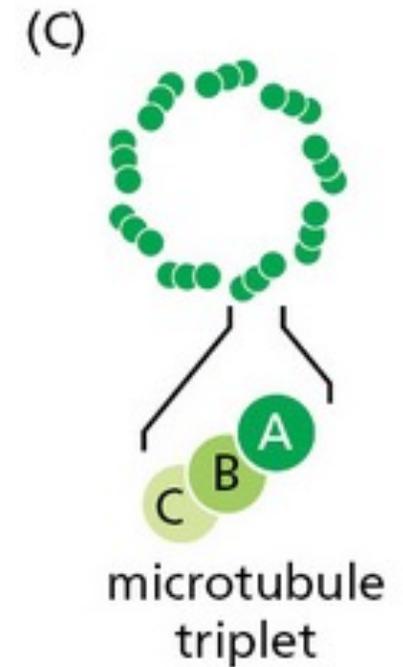
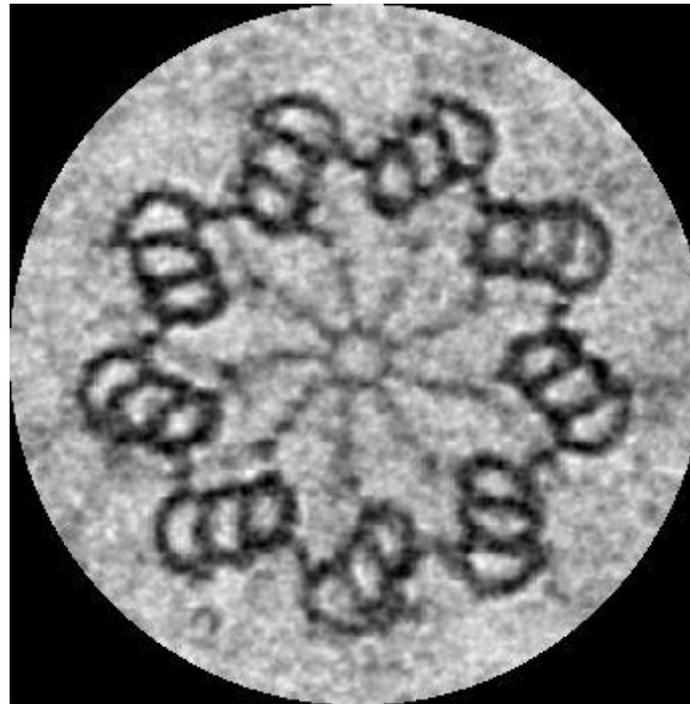
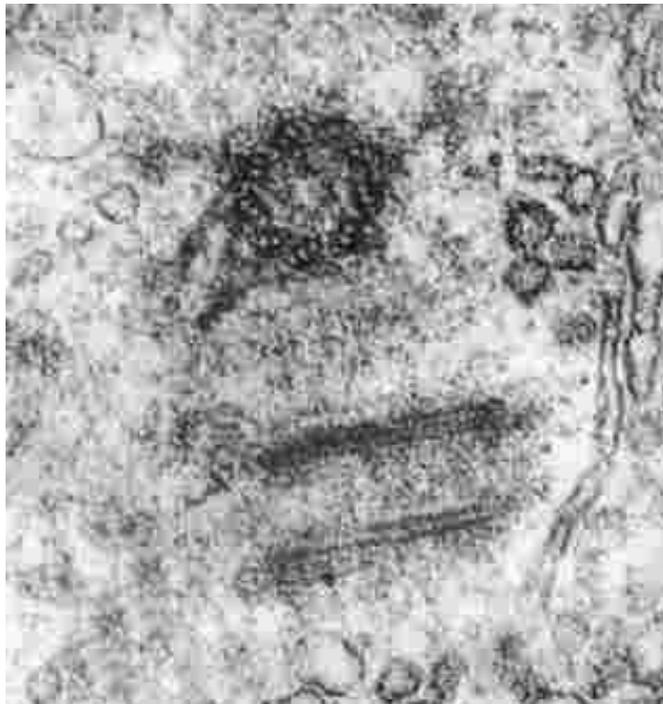
Bleu: chromosomes



Organisation des centrosomes

A RETENIR !

. Morphogénèse cellulaire: microtubules de la cellule animale



Centrosome = 2 centrioles perpendiculaires
+ matériel péricentriolaire

Rôle tubuline γ (TuRC)

A RETENIR !

Tovey et al., 2018

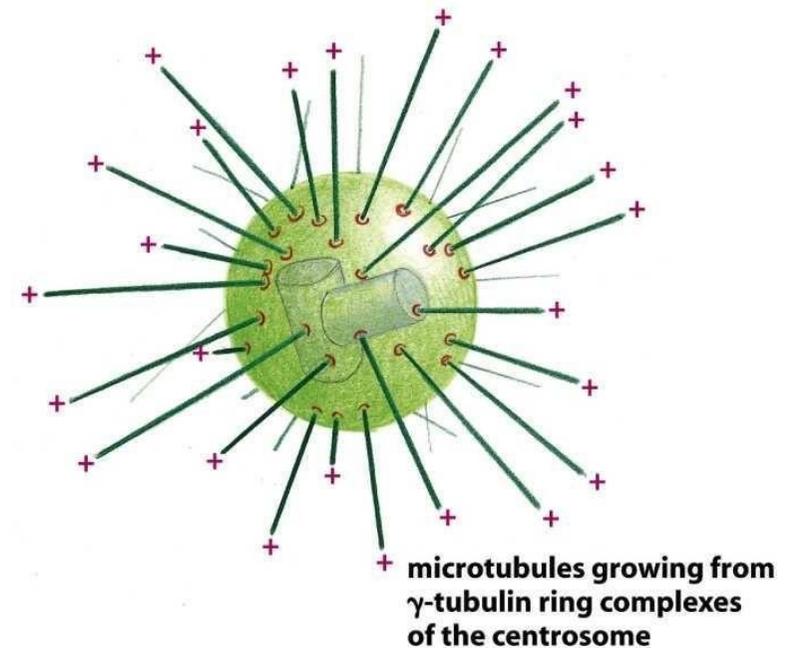
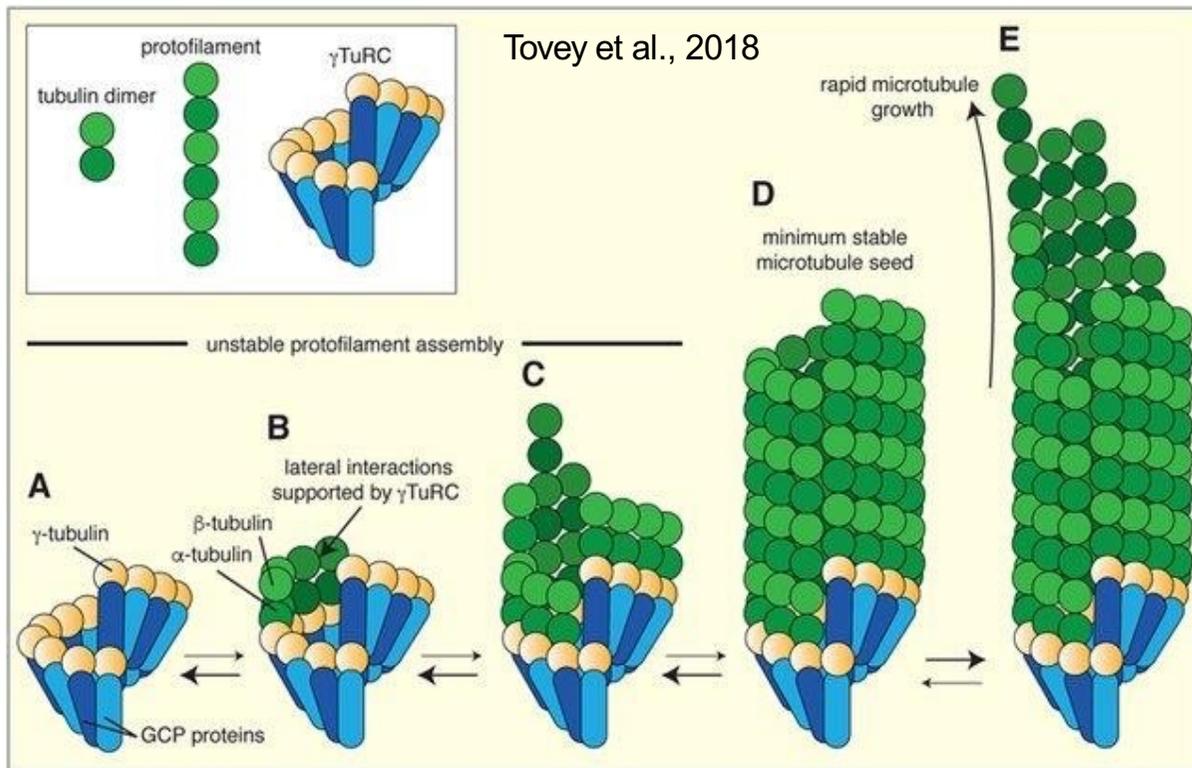
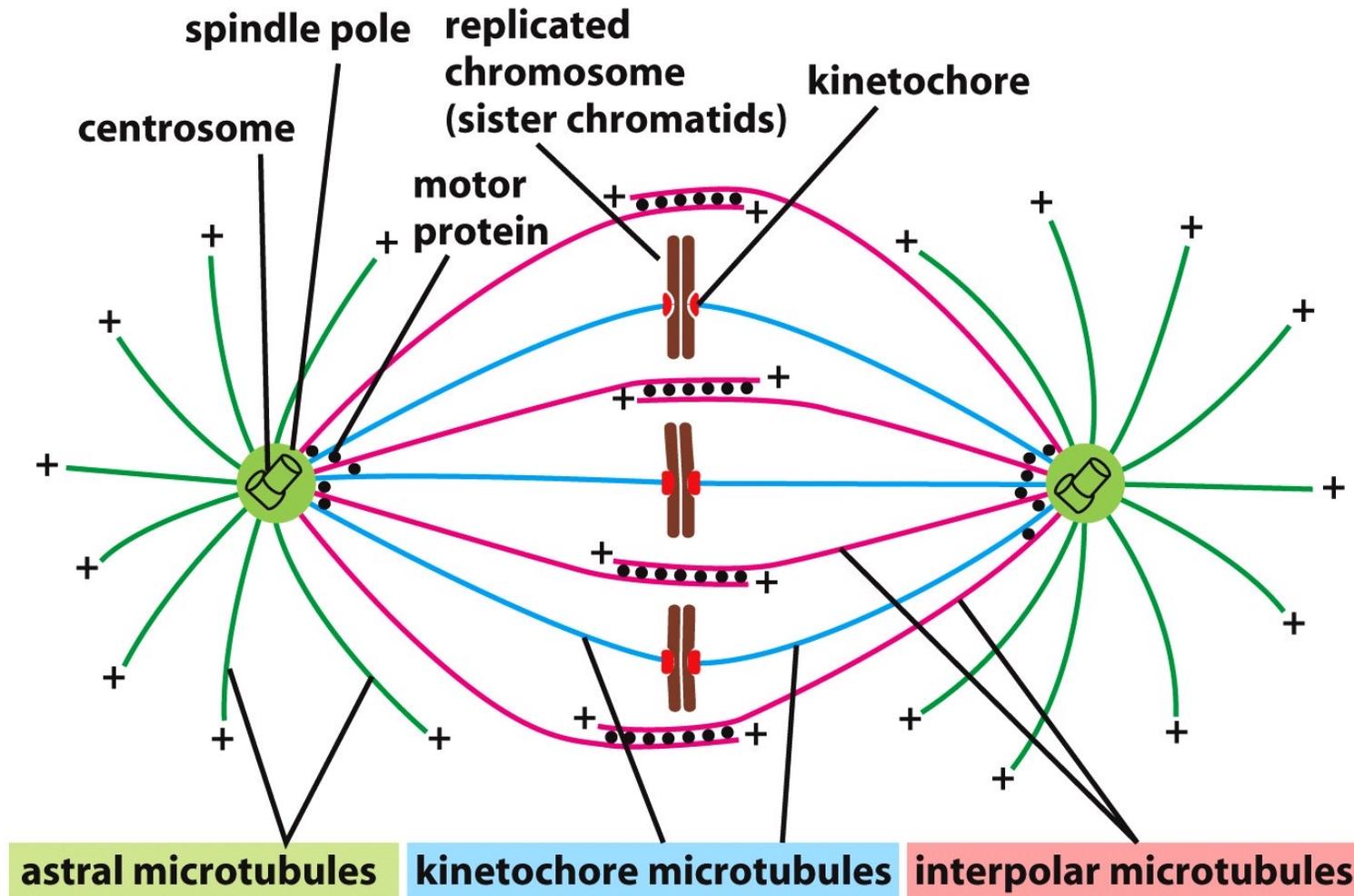


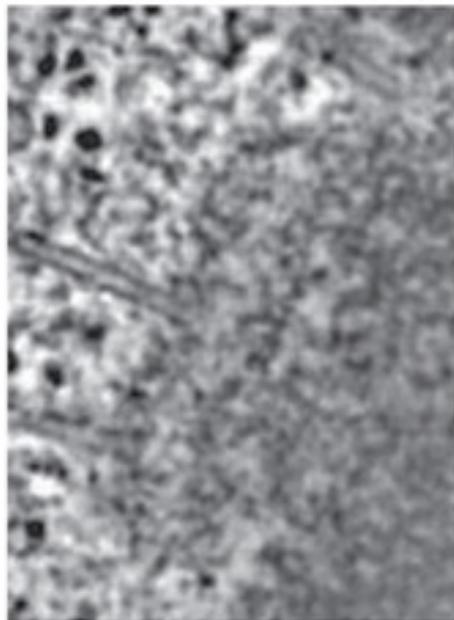
Figure 16-30b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Nucléation puis allongement des protofilaments

FOCUS: Assemblage du fuseau mitotique

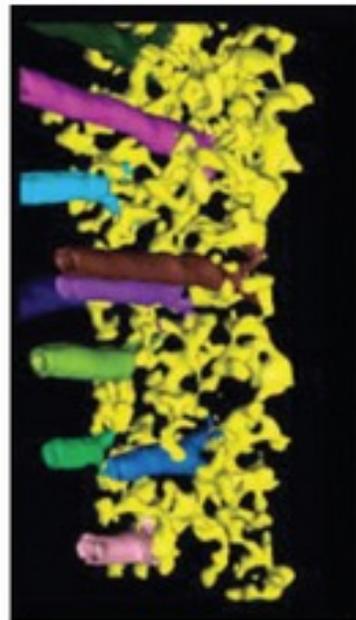


Attachement des chromosomes au fuseau mitotique

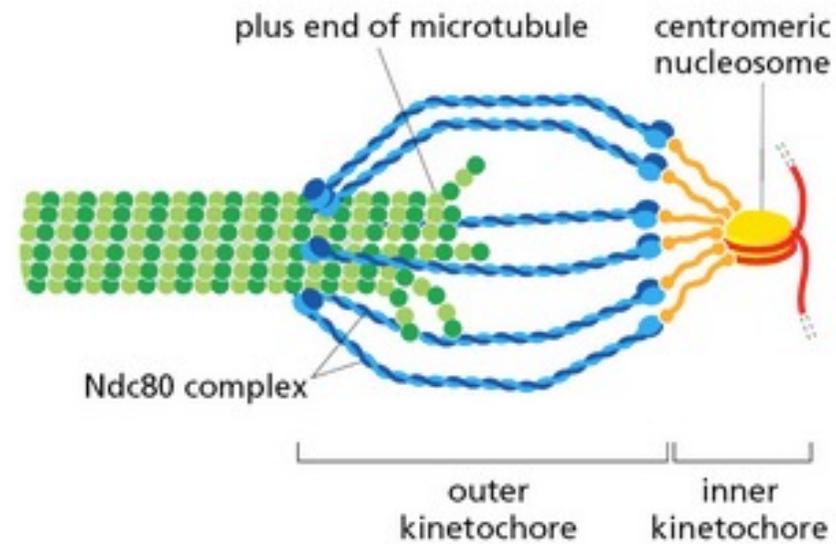


(A)

100 nm



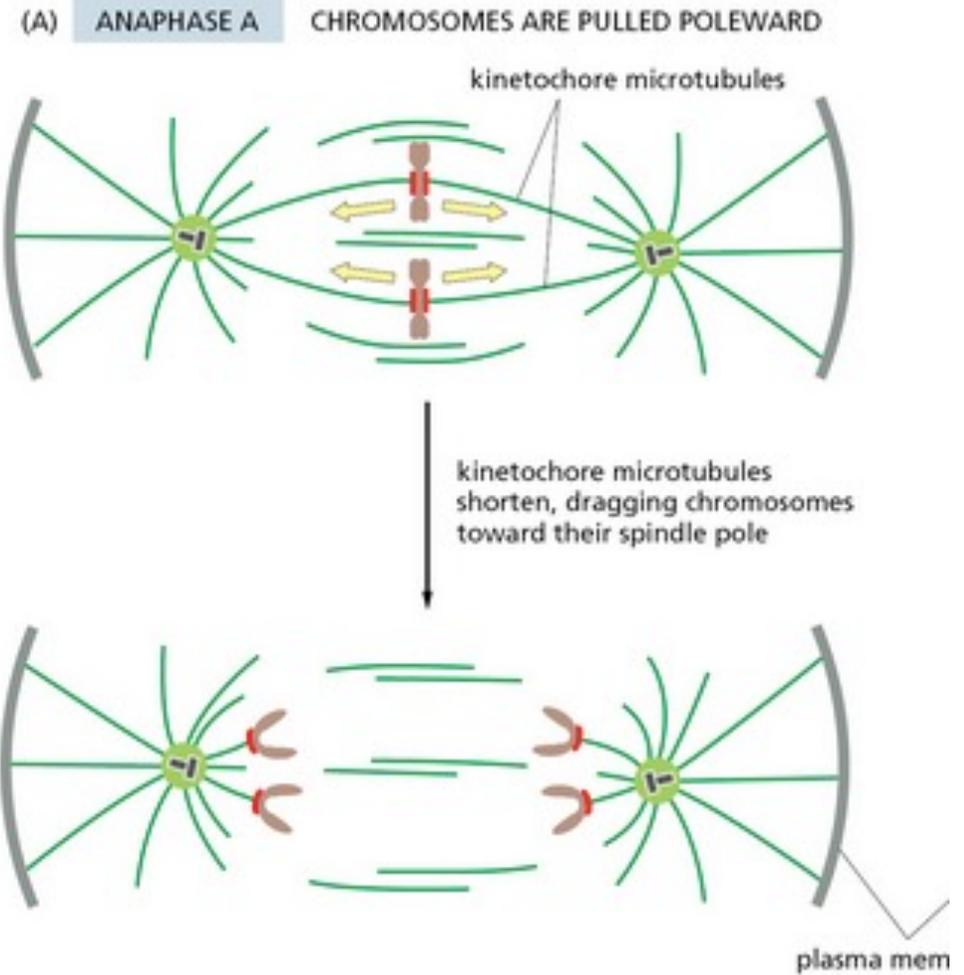
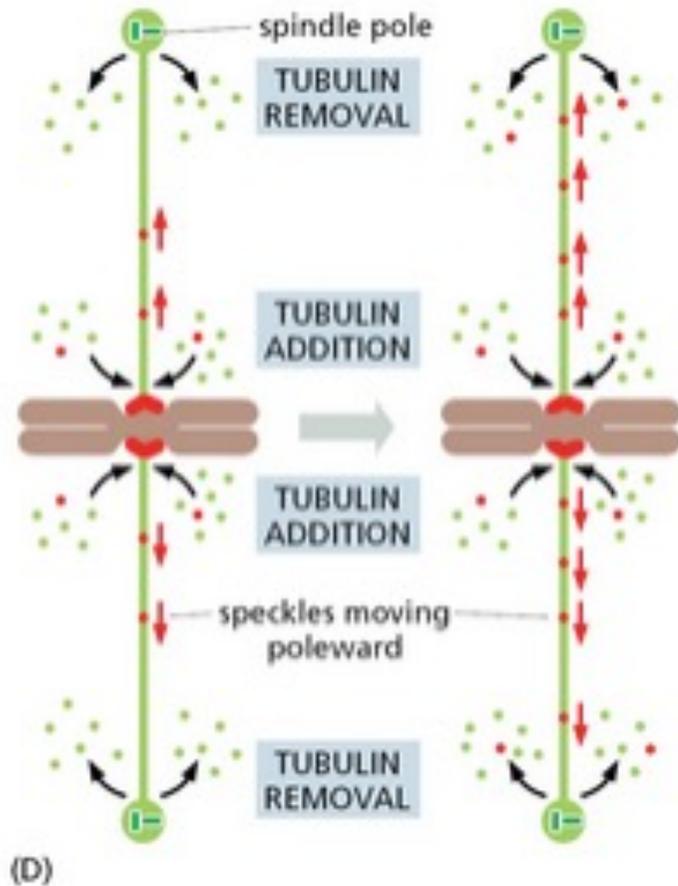
(B)



(C)

Transition métaphase - anaphase

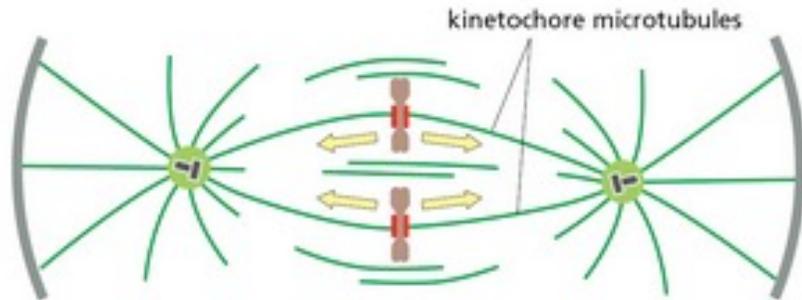
A RETENIR !



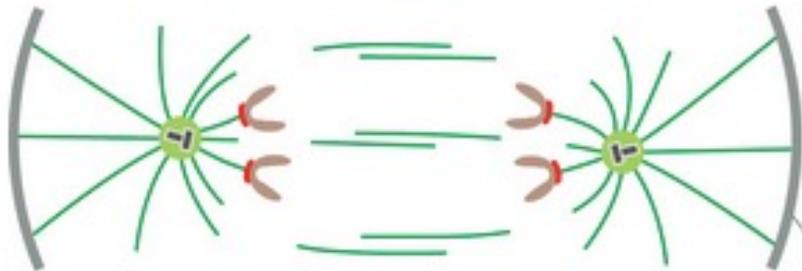
Anaphase

A RETENIR !

(A) ANAPHASE A CHROMOSOMES ARE PULLED POLEWARD

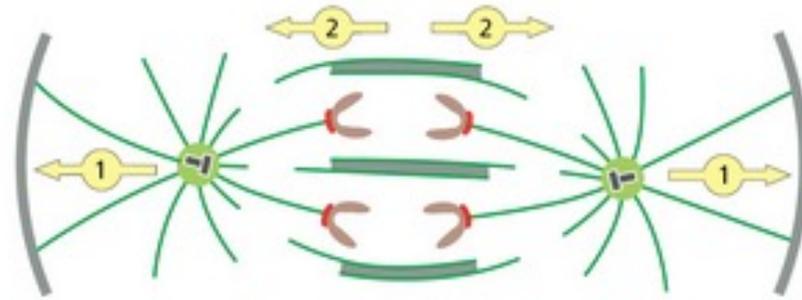


kinetochore microtubules shorten, dragging chromosomes toward their spindle pole

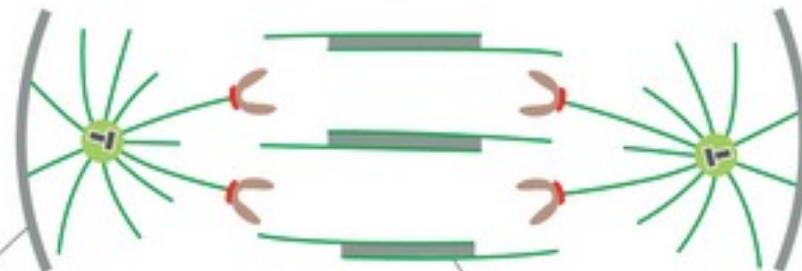


plasma membrane

(B) ANAPHASE B POLES ARE PUSHED AND PULLED APART

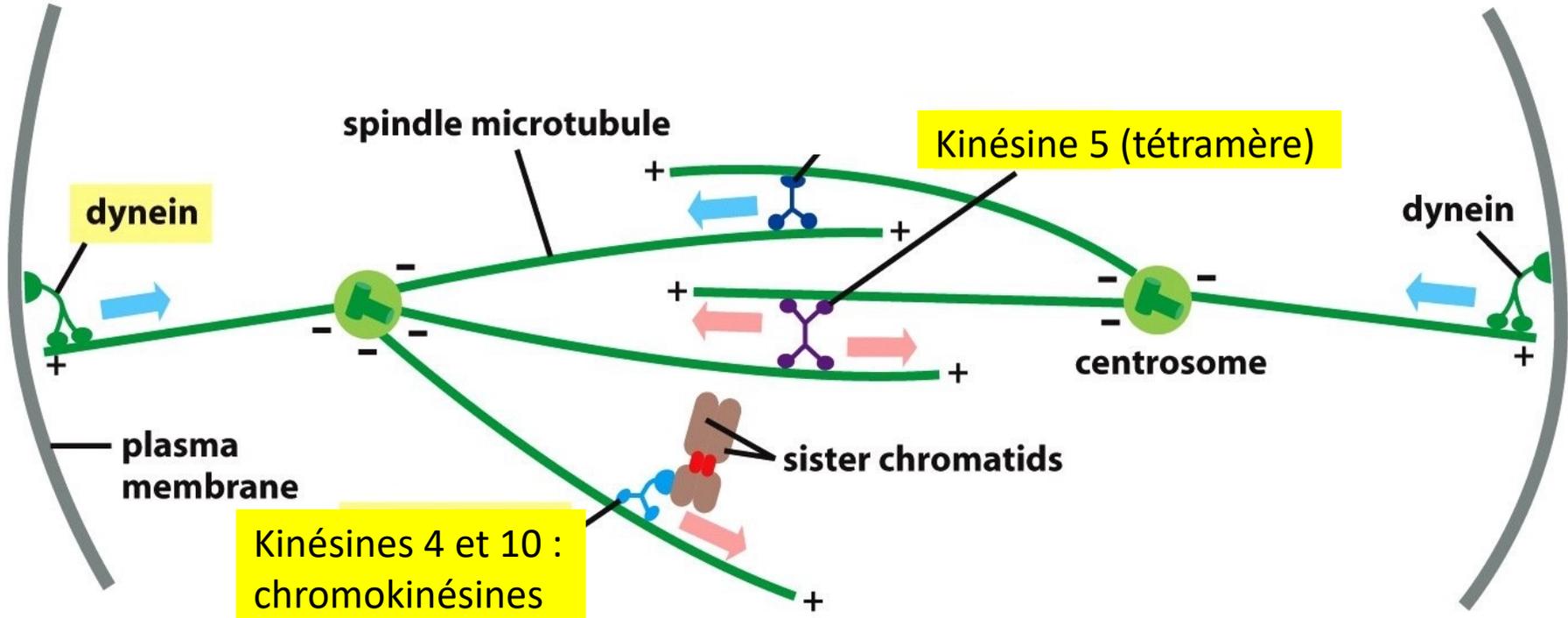


a pulling force at the cell cortex (1) drags the two poles apart; a sliding force between antiparallel microtubules at the spindle center (2) pushes the poles apart



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

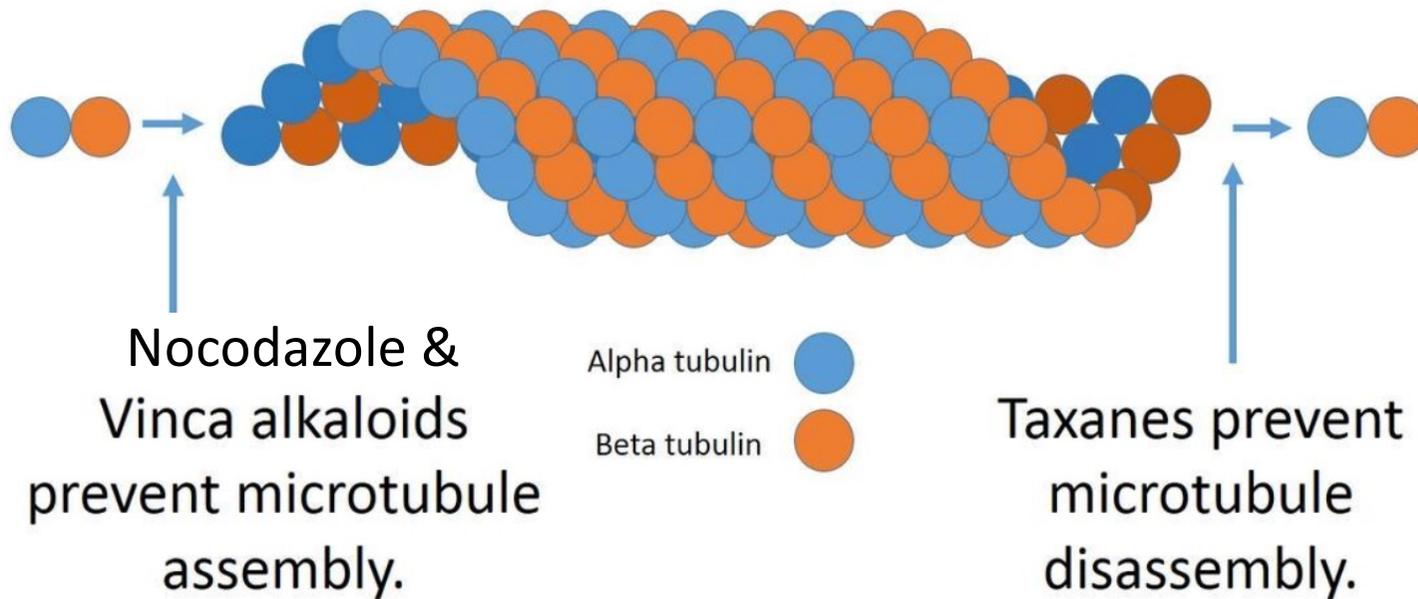
Kinésines, dynéines et fuseau mitotique



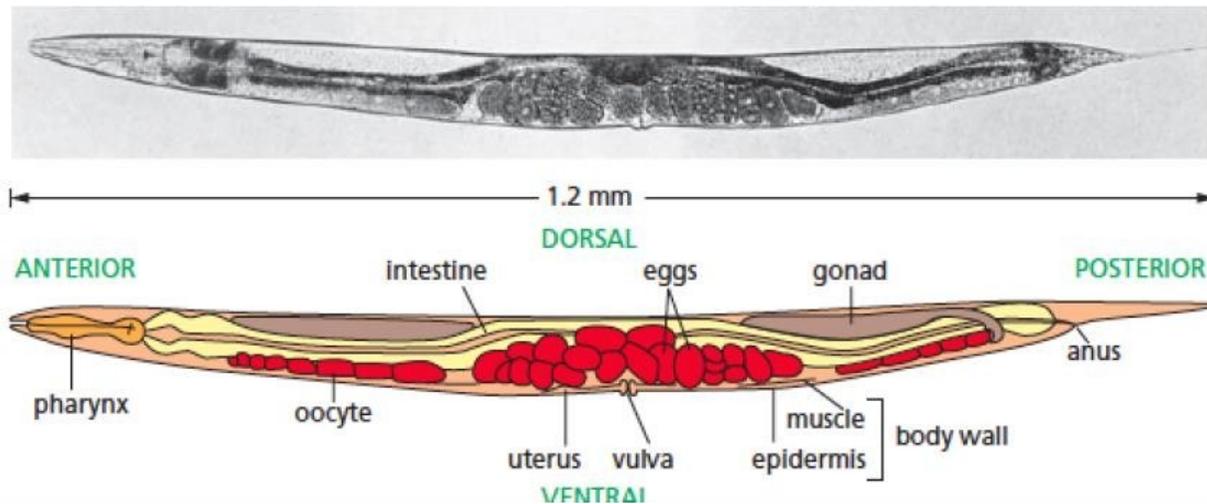
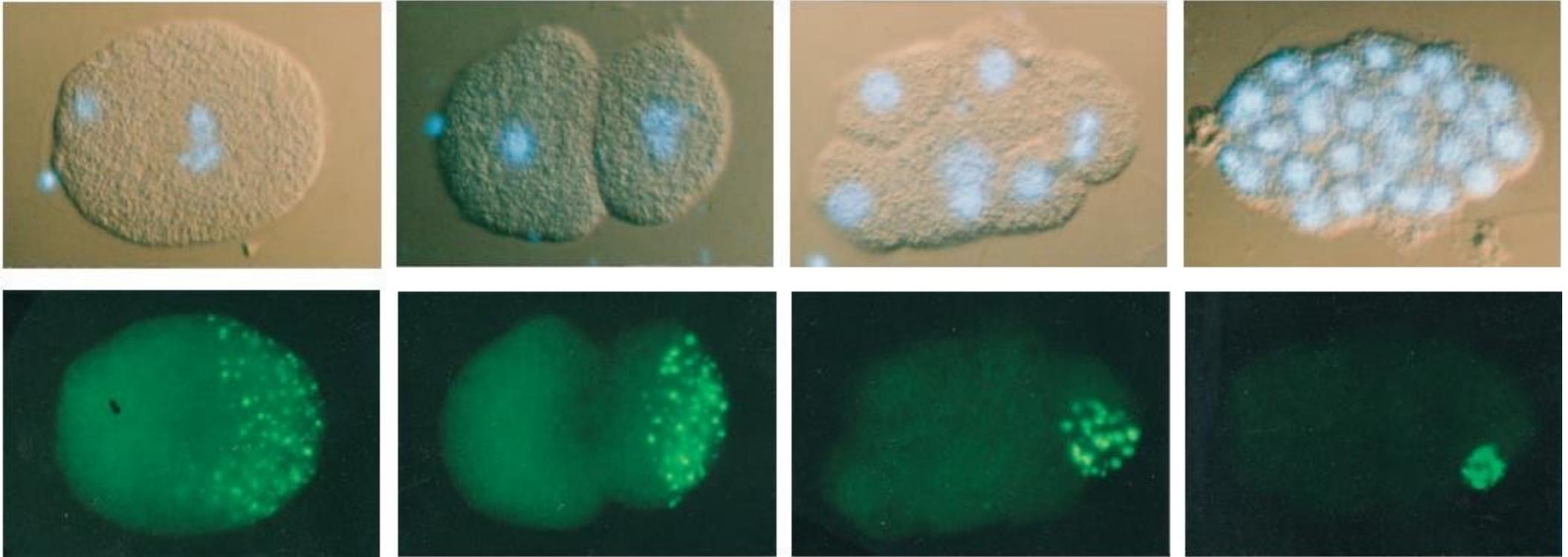
Mise en place du fuseau coordonnée par dynéine et kinésine

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

A RETENIR !



Orientation du fuseau mitotique, 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

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

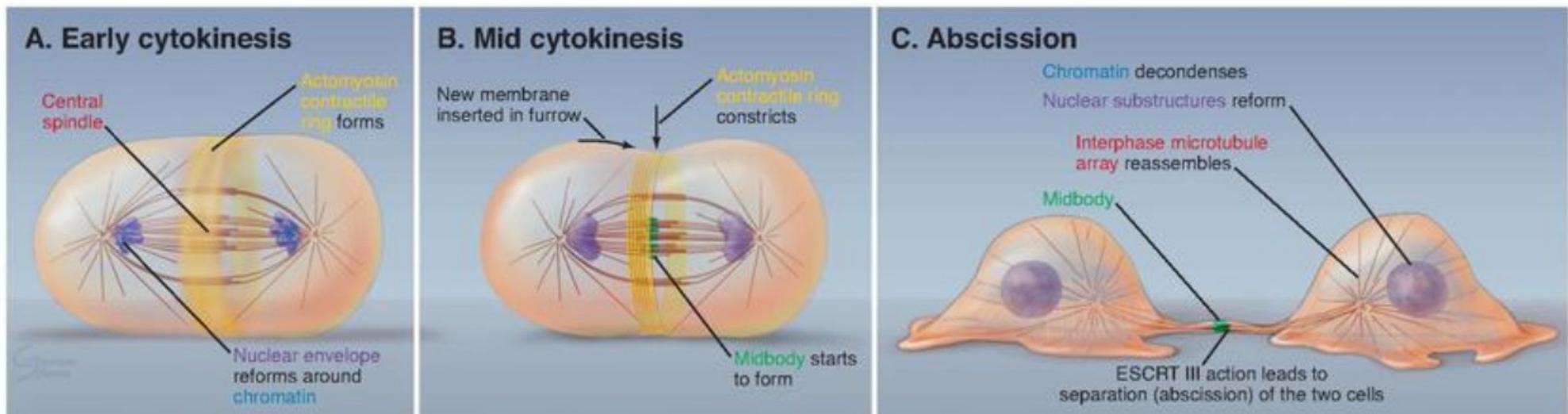
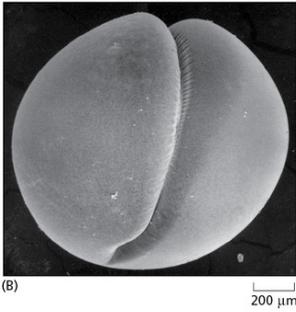
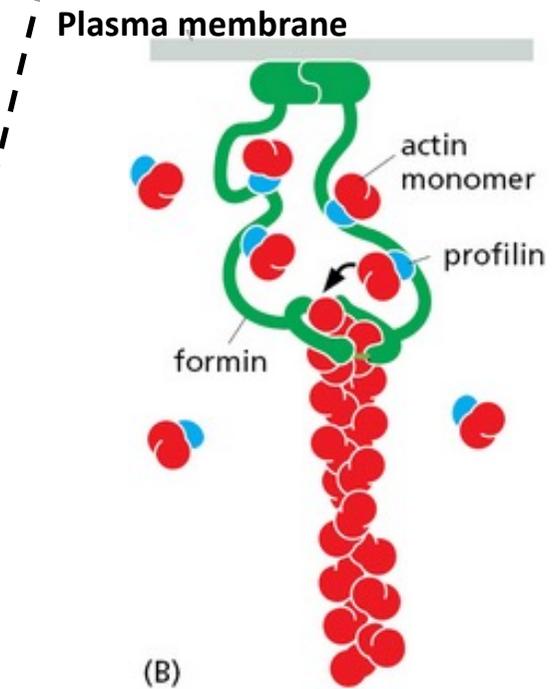
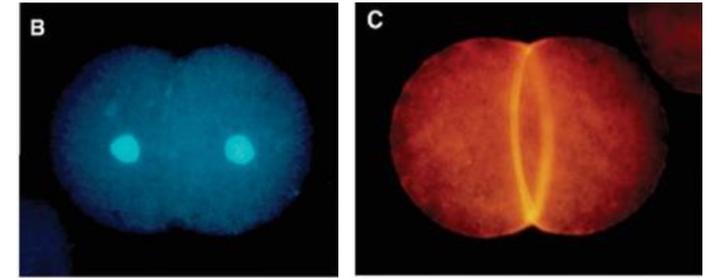
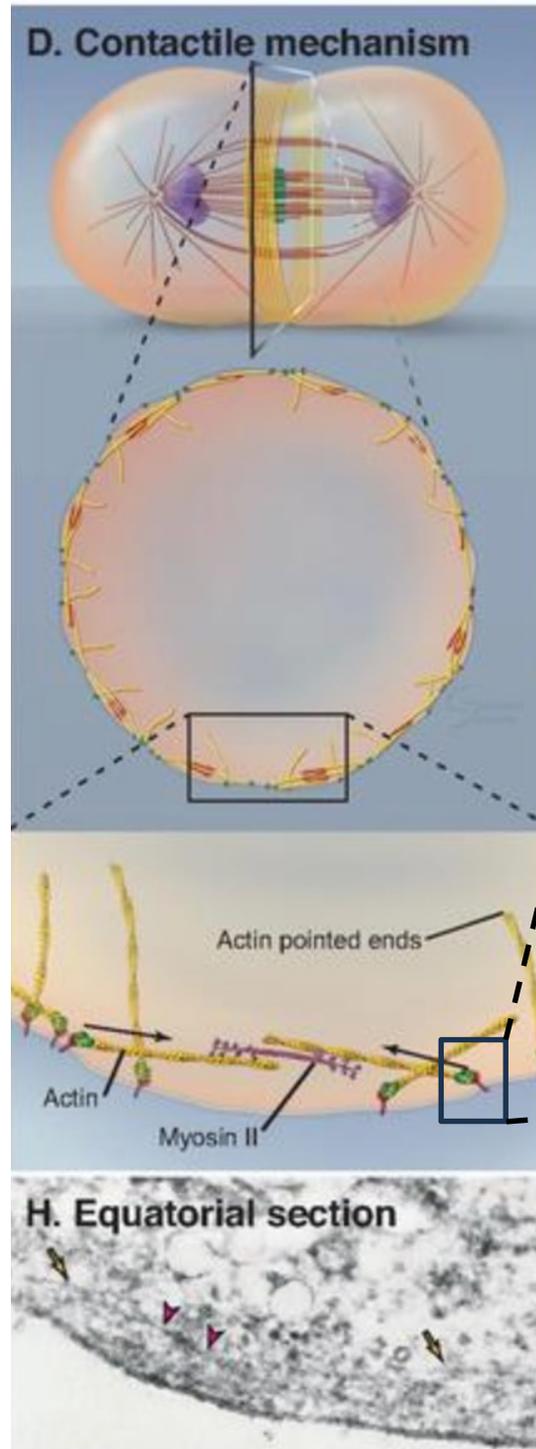


FIGURE 46.3 STAGES OF CYTOKINESIS BY A CONTRACTILE RING. **A**, The contractile ring forms around the equator during telophase of mitosis. **B**, Contractile ring constricts to form a cytokinetic furrow in the plasma membrane. **C**, Abscission occurs in the cytoplasmic bridge on either side of the midbody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

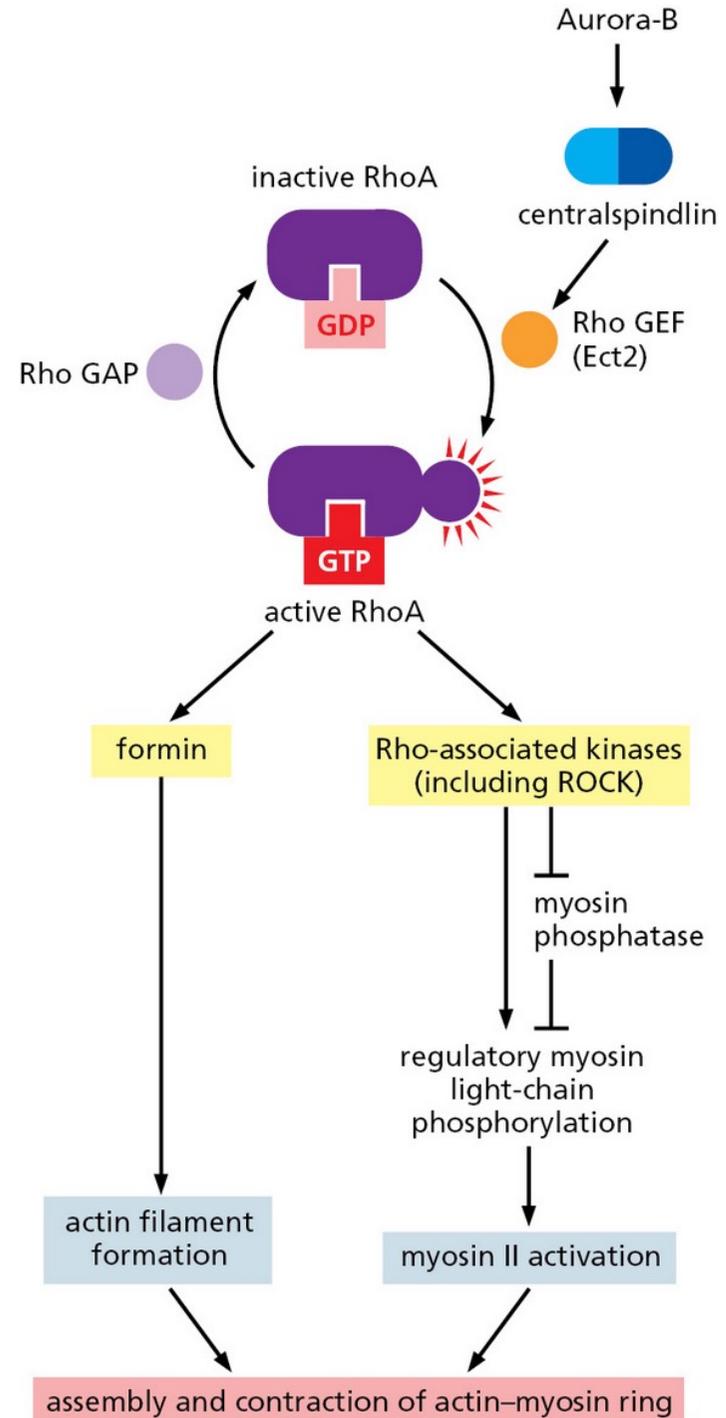


La contraction de l'anneau d'actomyosine pendant la cytotéière dépend de l'action contractile des filaments épais de myosine de type II et de la dynamique d'assemblage et de désassemblage des microfilaments d'actines

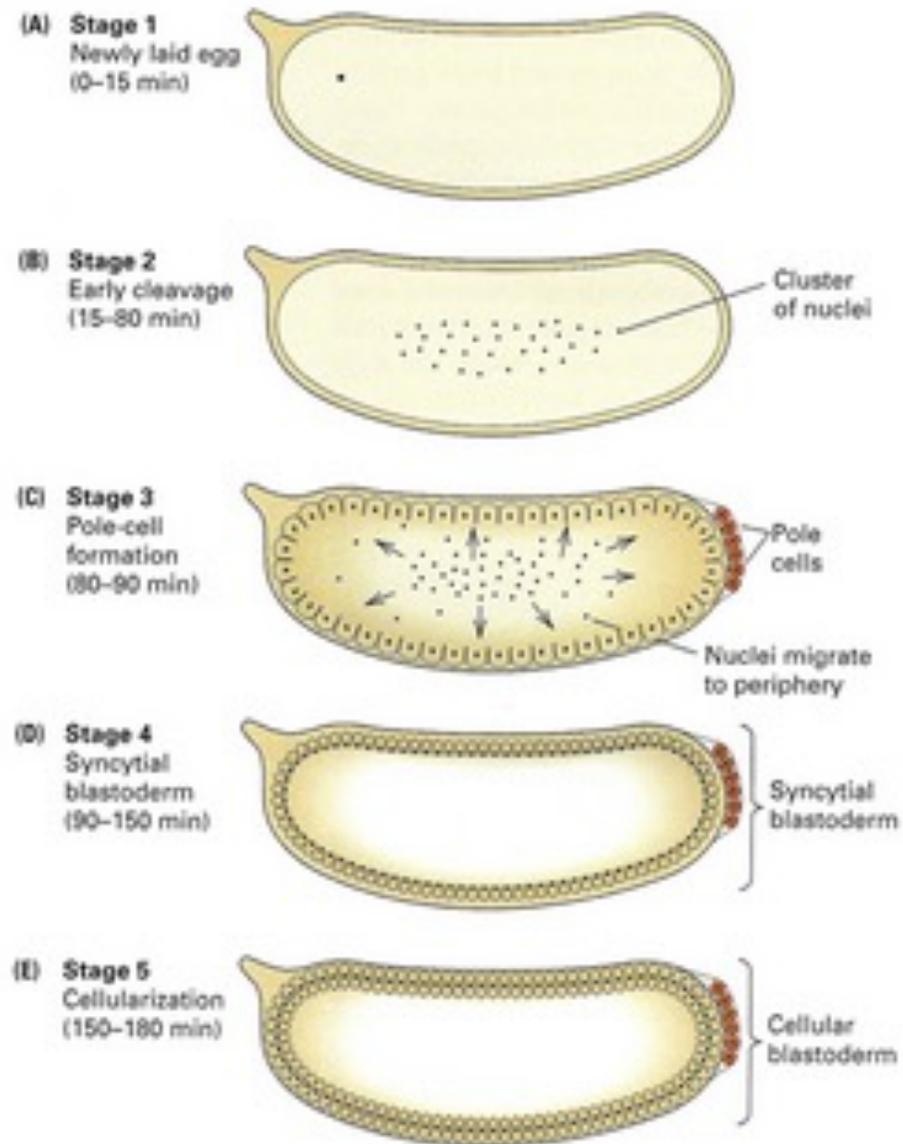


A RETENIR !

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

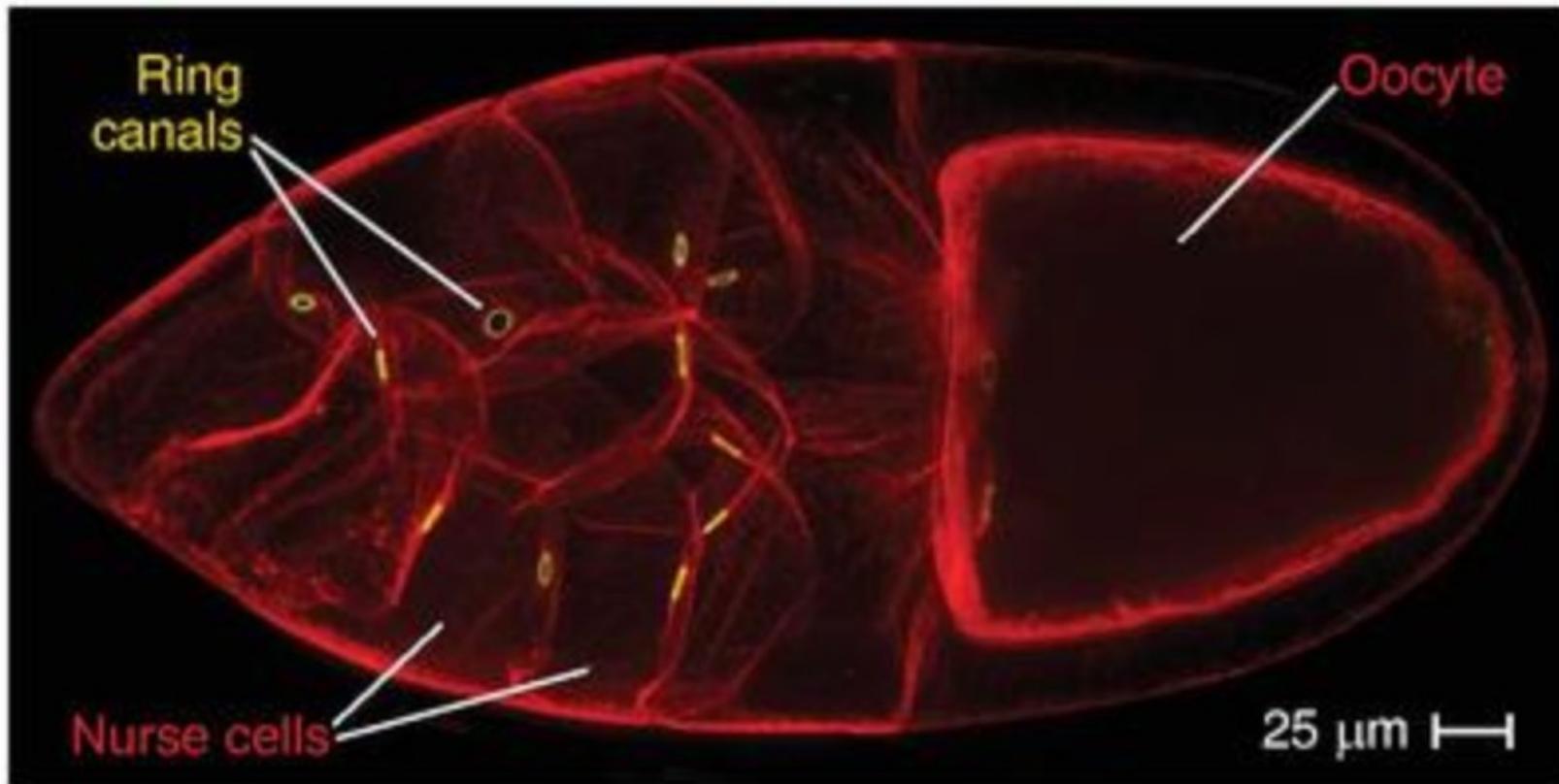


La mitose peut avoir lieu sans cytotdiérèse!



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

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

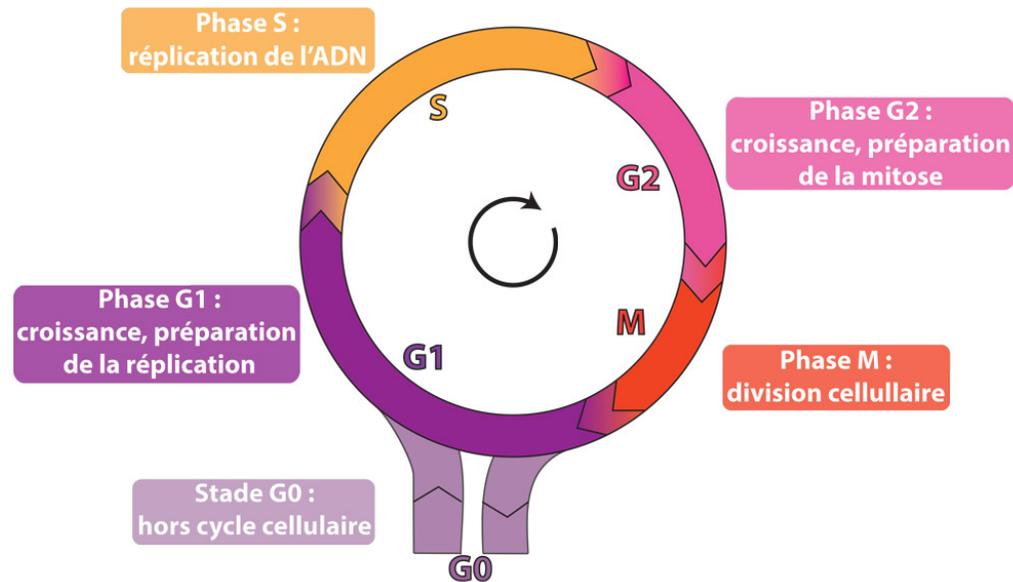


LA DIVISION CELLULAIRE

III- REGULATIONS DU CYCLE CELLULAIRE

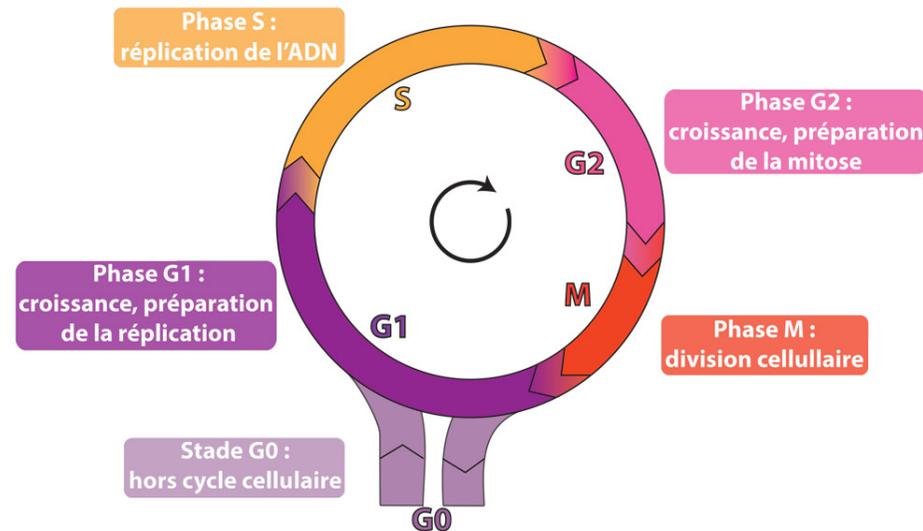


Enjeux et caractéristiques du système de contrôle du cycle cellulaire



- 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 événement ne doit se déclencher qu'une fois par cycle
- Les différents événements 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

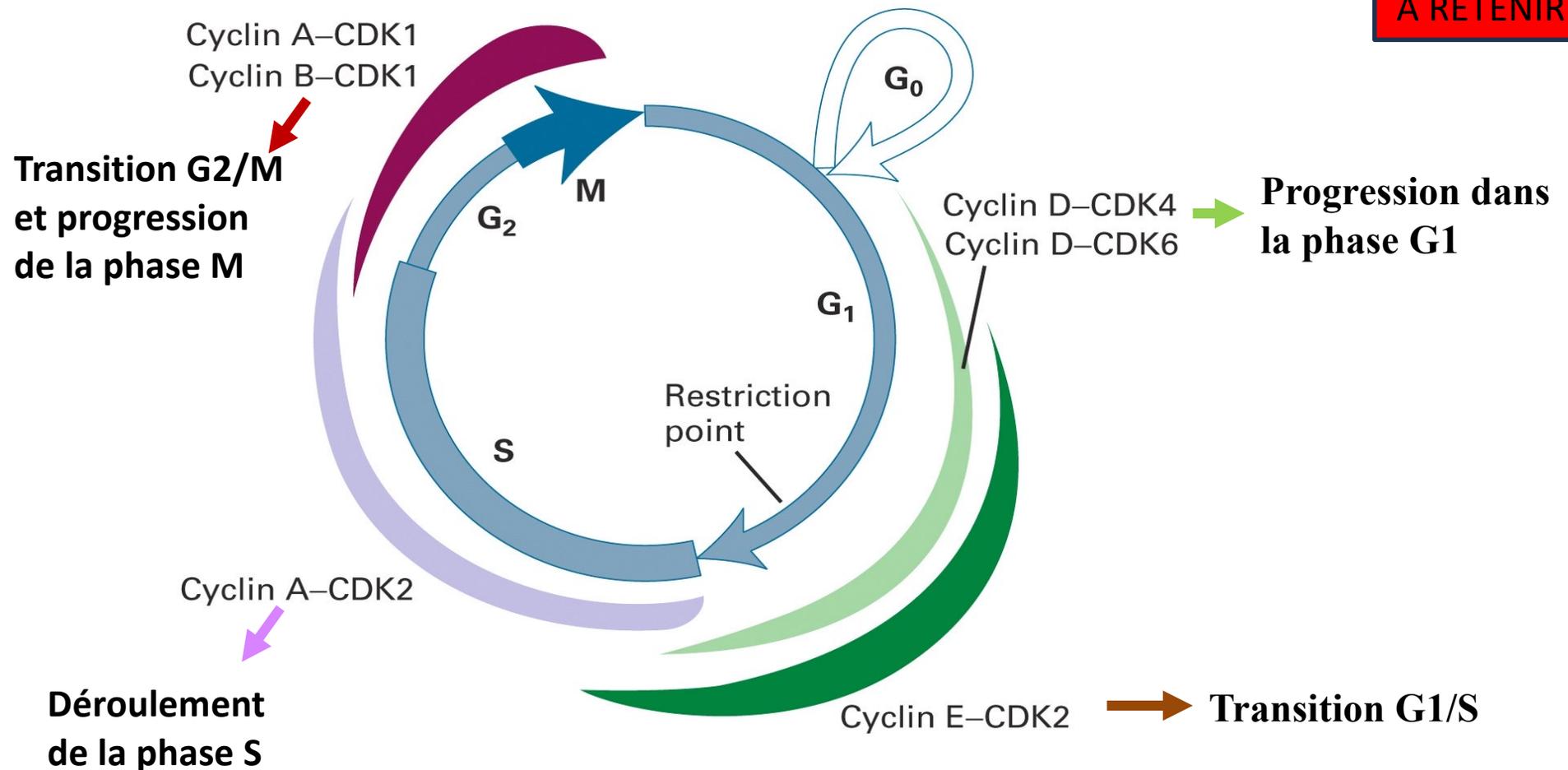


Fixation du substrat possible

LES COMPLEXES CYCLINE/CDK

Les différents couples Cycline-Cdk dans les cellules de mammifères

A RETENIR !



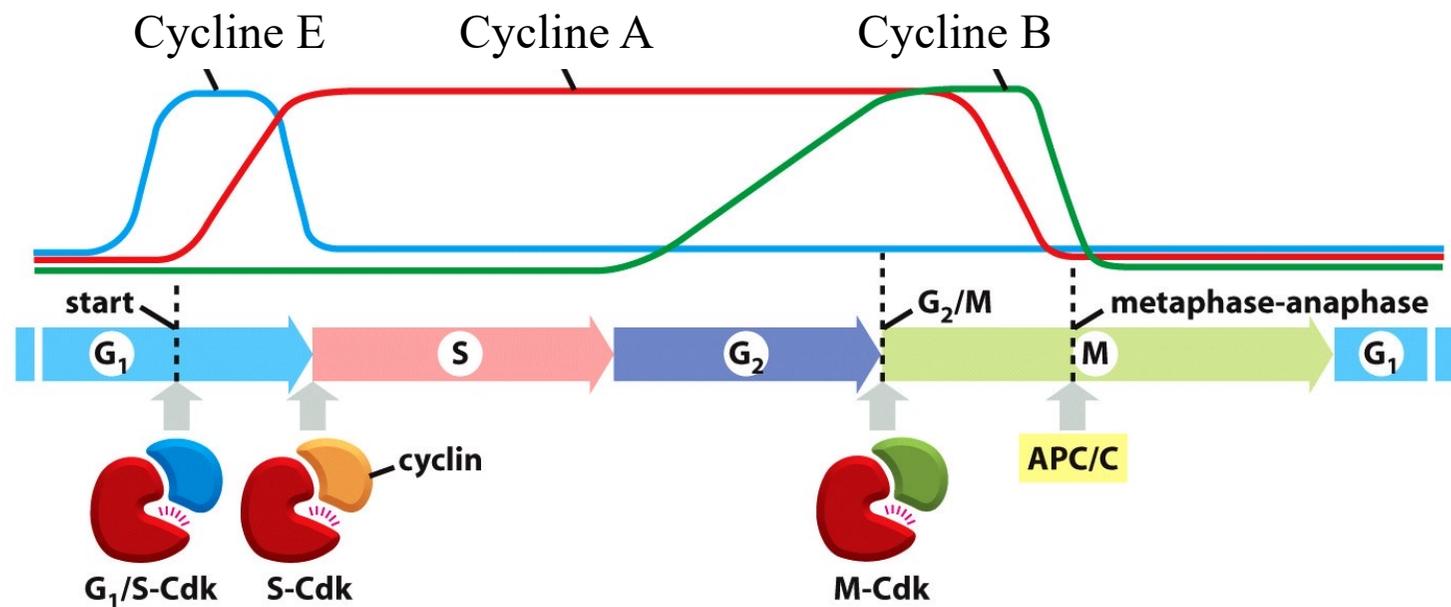
LES COMPLEXES CYCLINE/CDK

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

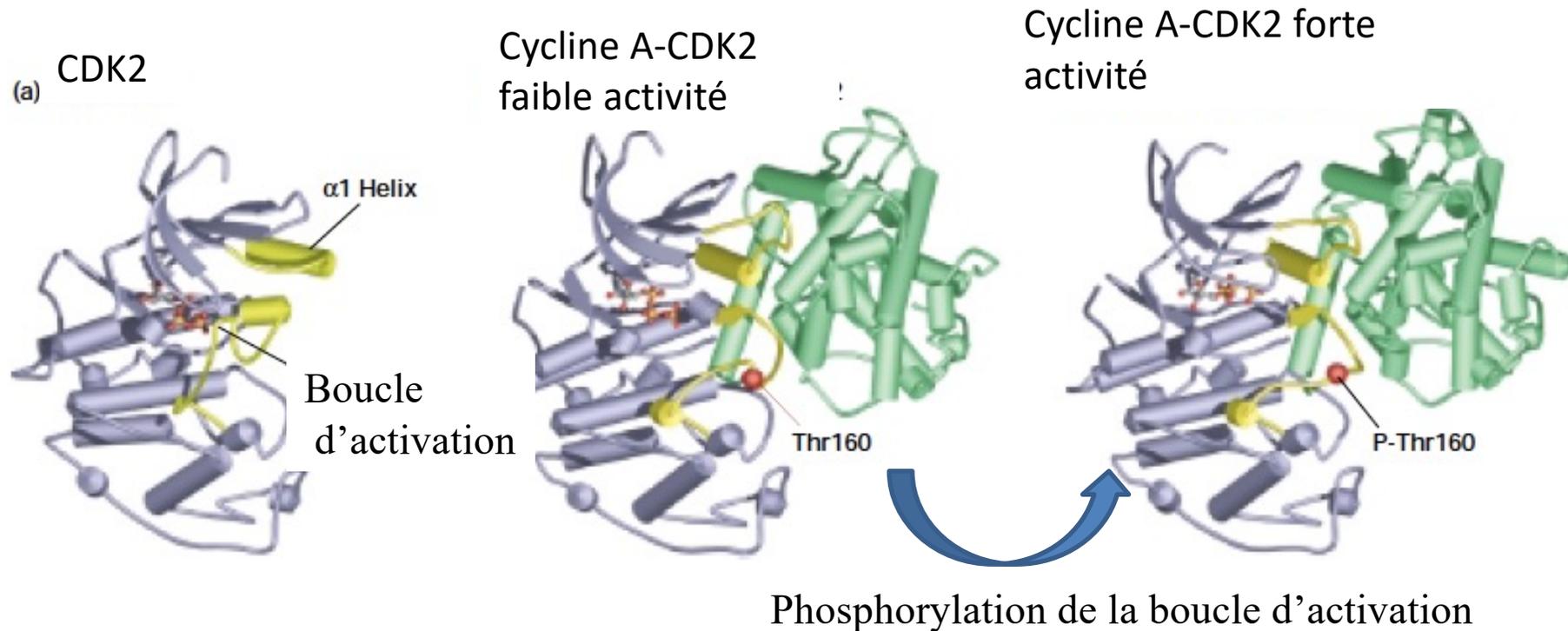


LES COMPLEXES CYCLINE/CDK

Contrôle de l'activité des complexes Cycline-CDK

A RETENIR !

II. Par phosphorylation/déphosphorylation des CDK



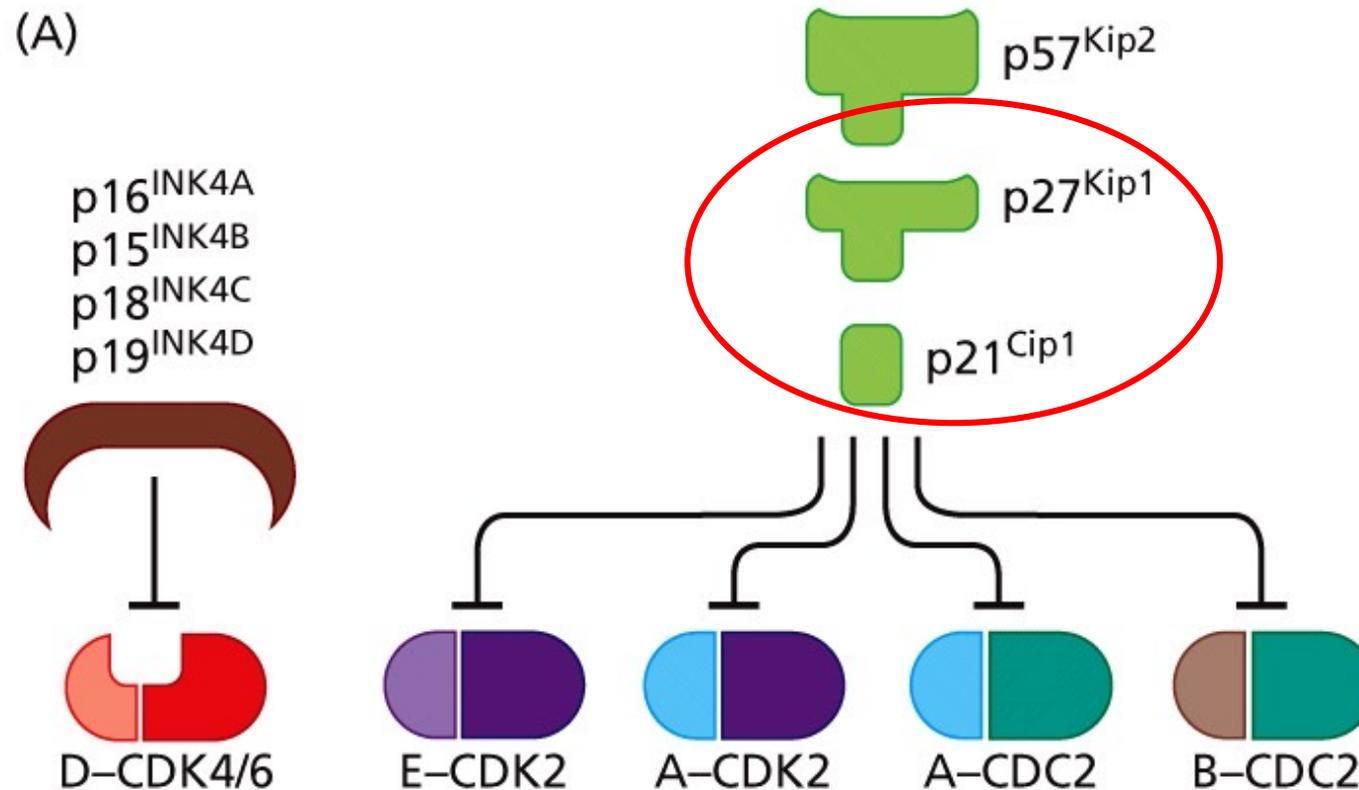
Pour certains complexes Cycline-CDK : contrôles additionnels

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



Progression en G1 et transition G1/S

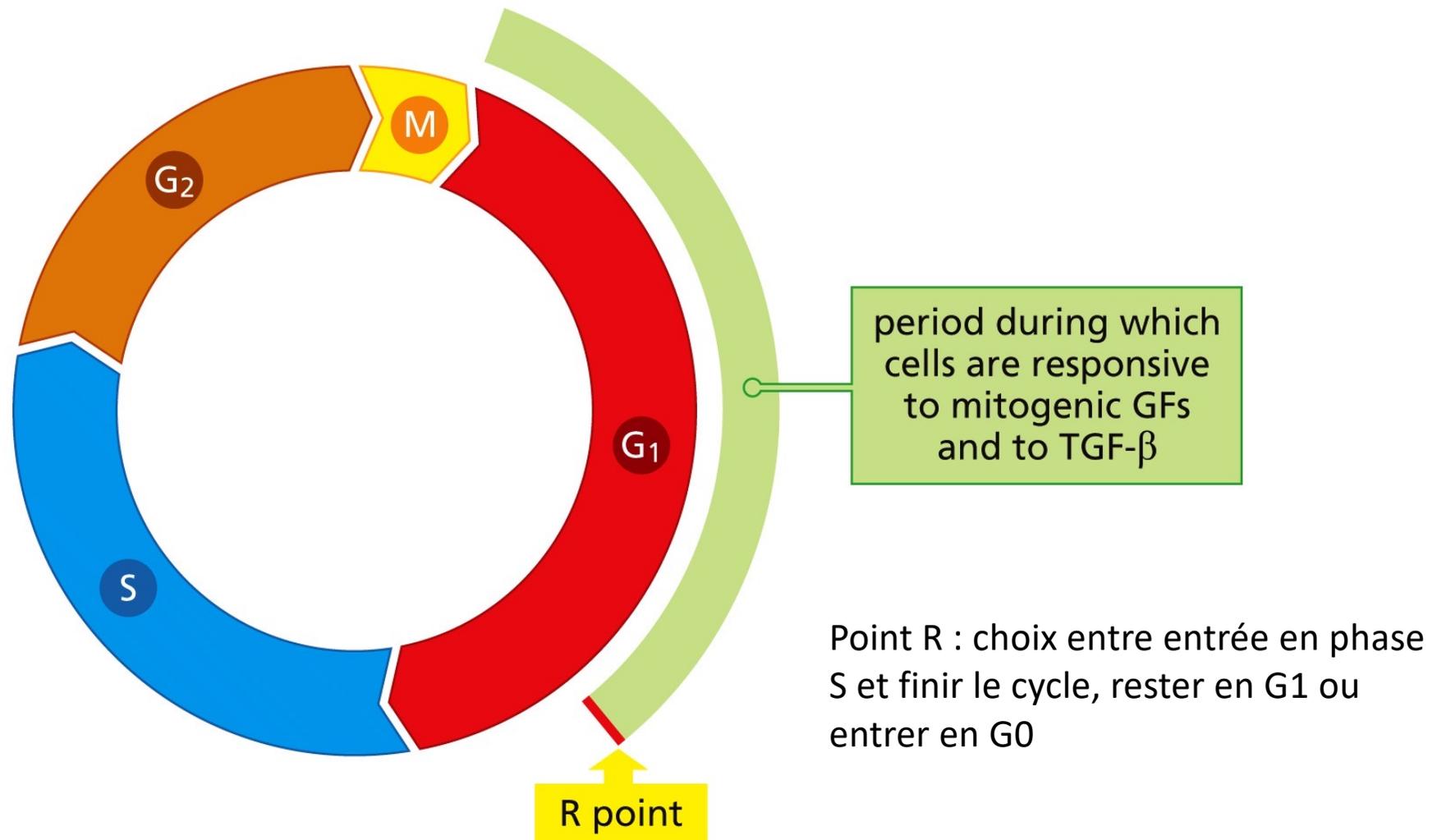
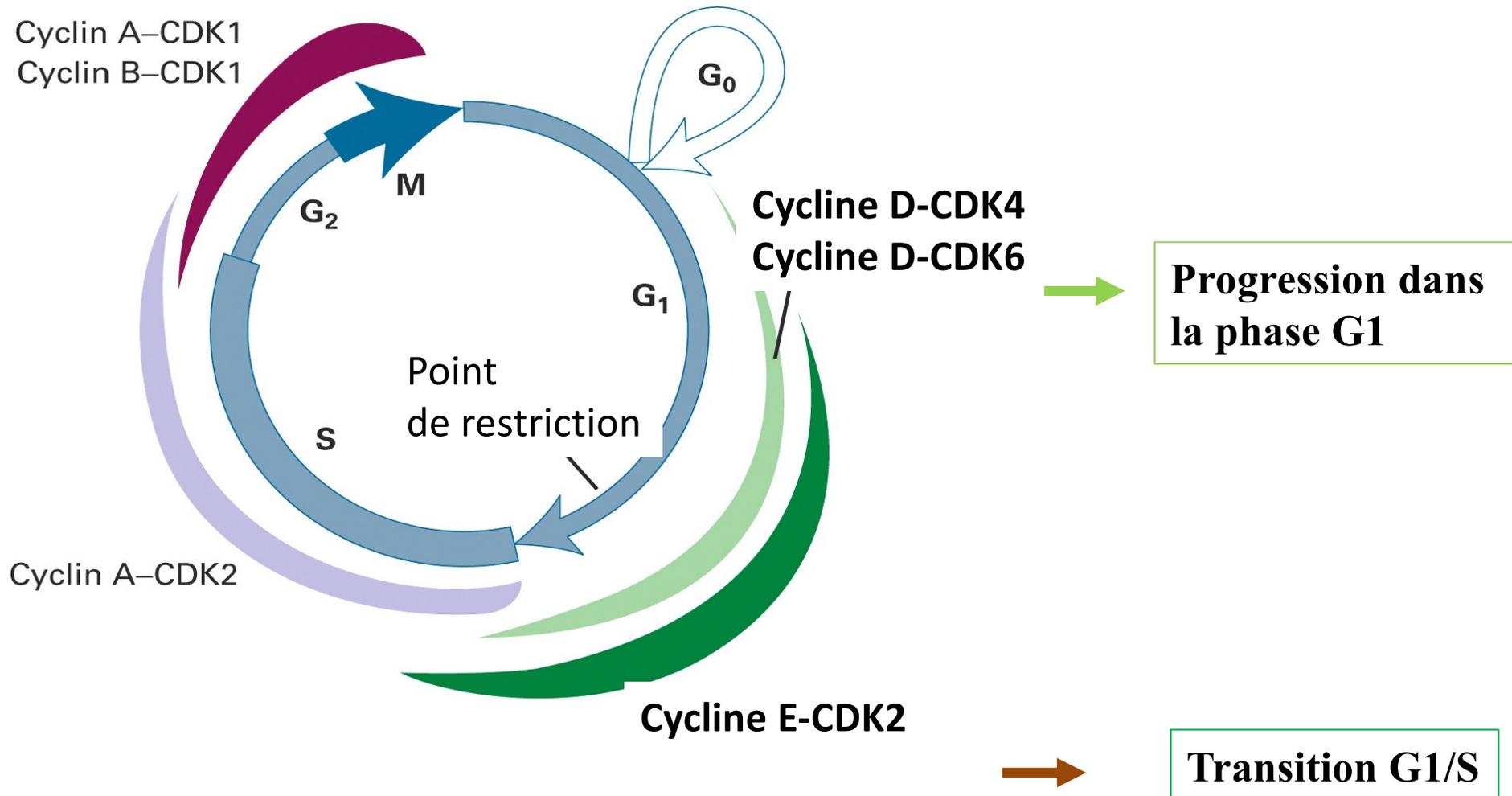


Figure 8.6 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

PROGRESSION EN G1 ET TRANSITION G1/S



Les cellules utilisent plusieurs mécanismes pour rester en état de quiescence:

- Faible niveau d'expression des gènes qui codent les cyclines D
- Les protéines Cyclines D phosphorylées par la kinase GSK3b sont dégradées par le protéasome après ubiquitination par le complexe SCF.
- Les complexes RB/E2F/DP répriment la transcription des gènes codant les cyclines E et A
- De hauts niveaux des CDKI p27 et/ou p21 inhibent l'activité des complexes Cyclines/CDK

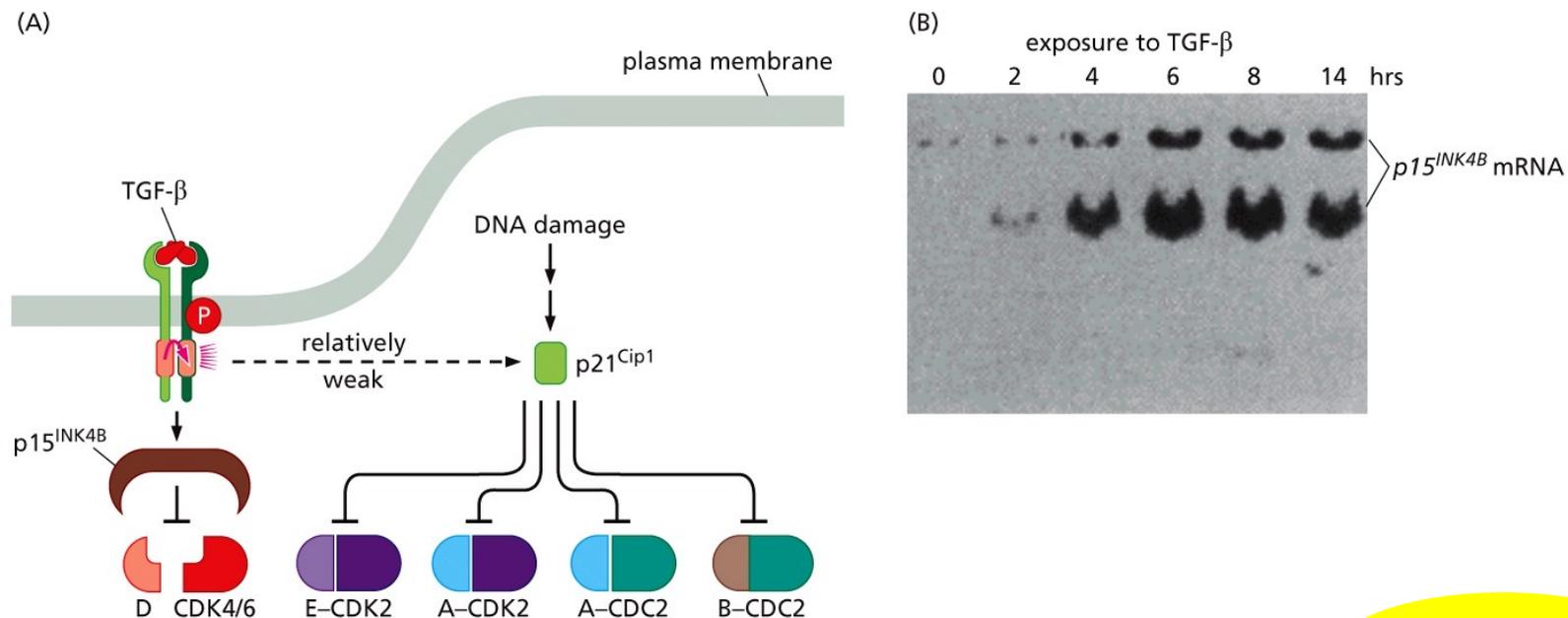


Figure 8.14 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

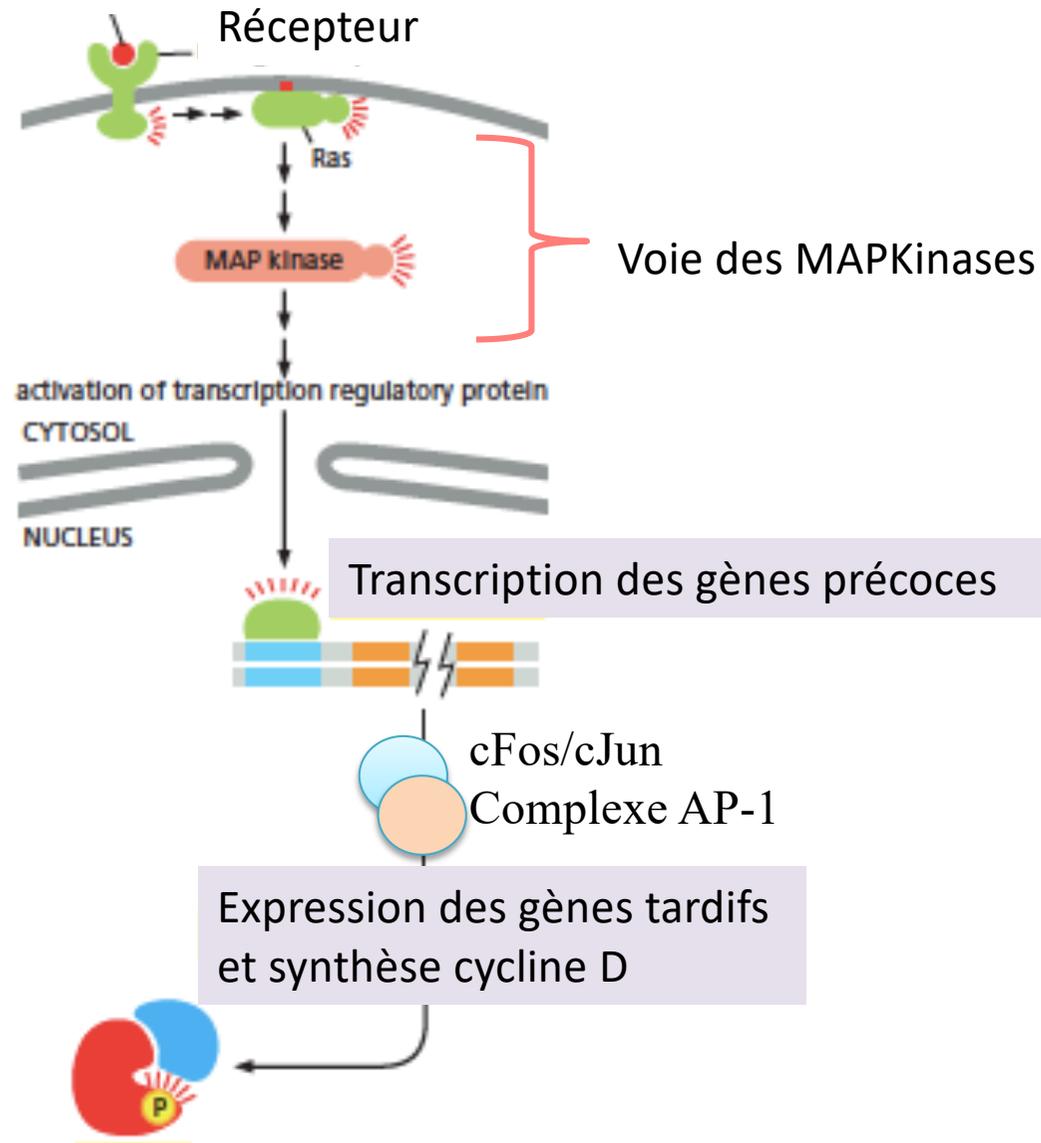
A retenir !

La voie de signalisation du TGFbeta exerce un effet inhibiteur sur la progression du cycle

PROGRESSION EN G1 ET TRANSITION G1/S

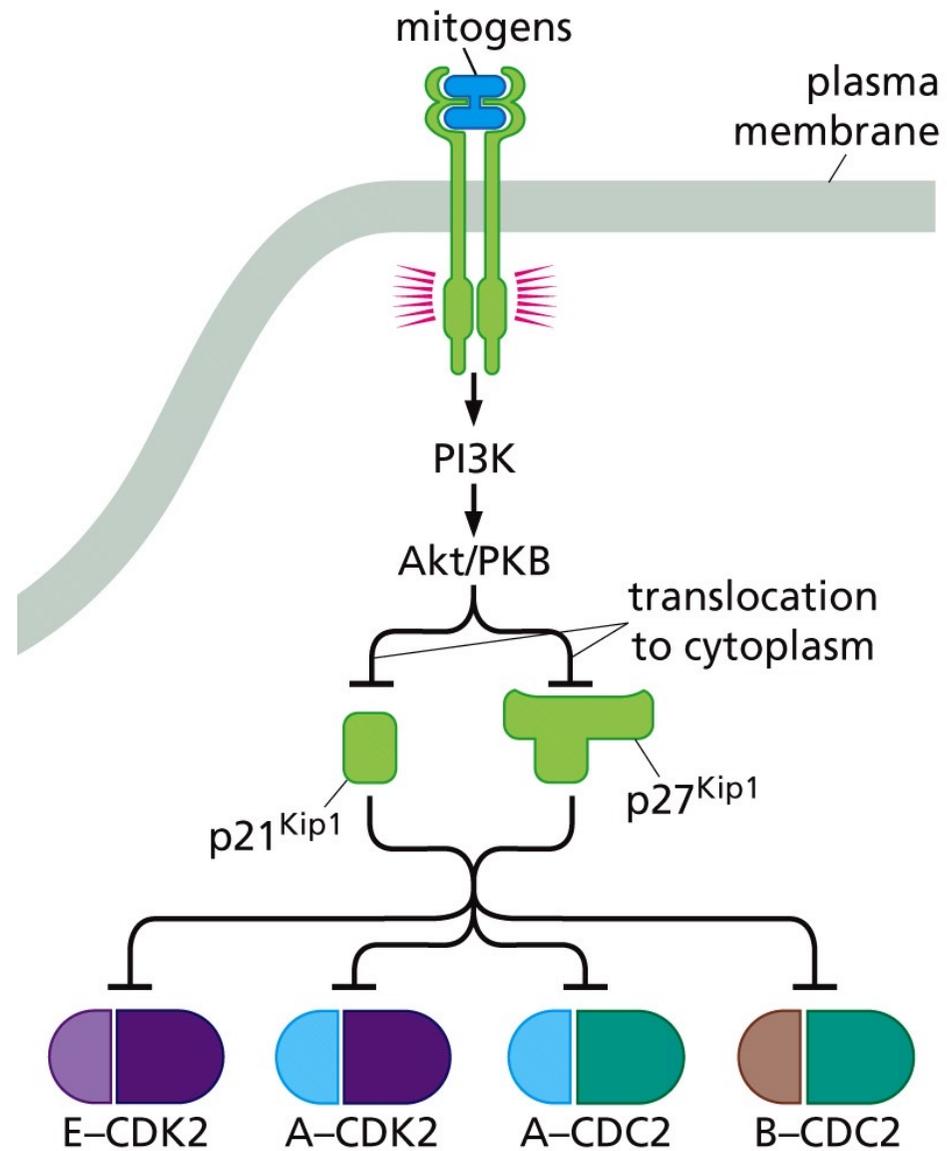
❖ Ex: Régulation de l'expression des Cyclines D par les facteurs de croissance

Facteur de croissance



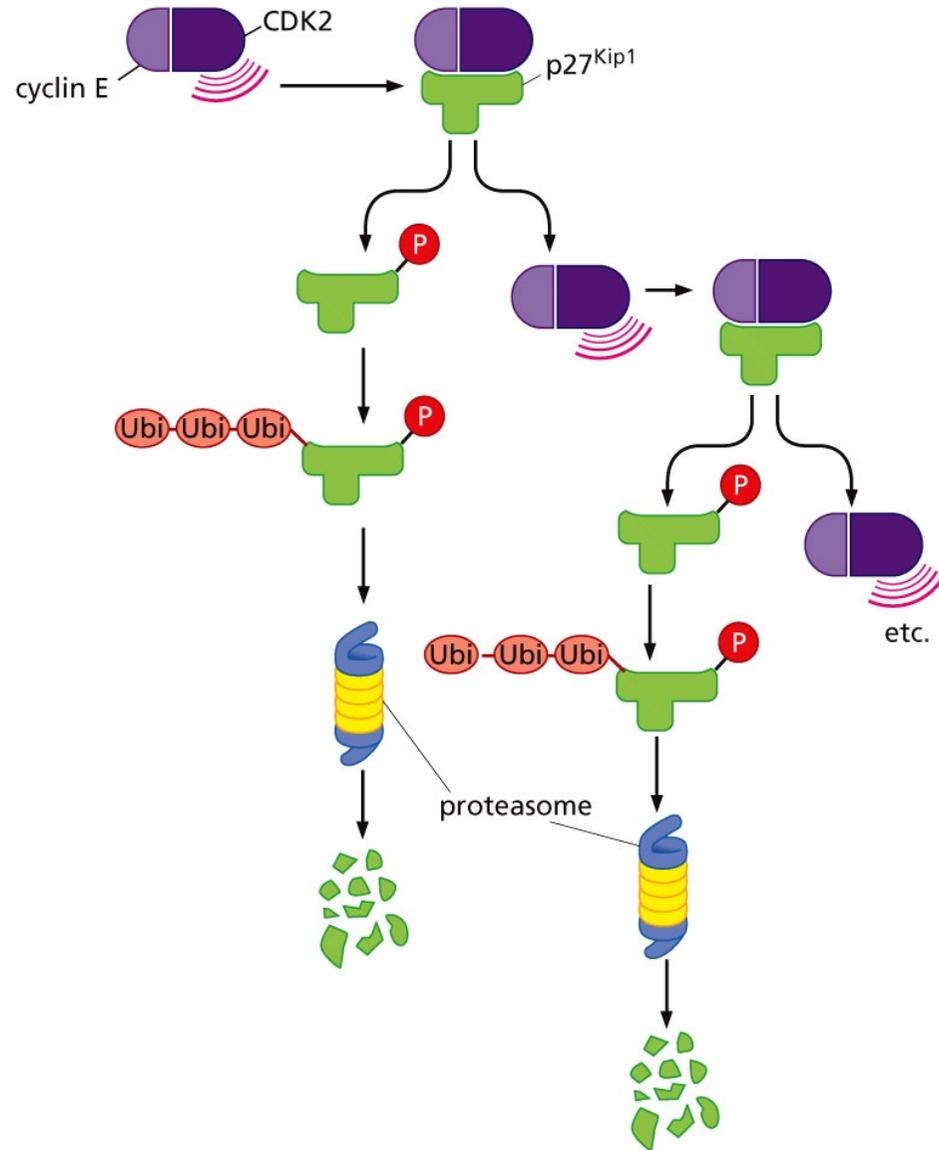
A retenir !

PROGRESSION EN G1 ET TRANSITION G1/S



A retenir !

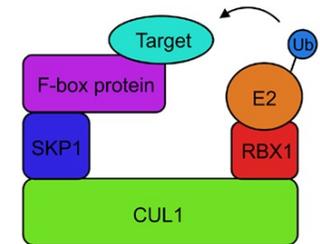
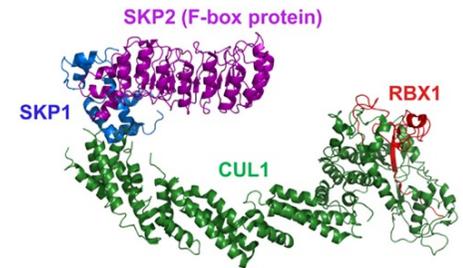
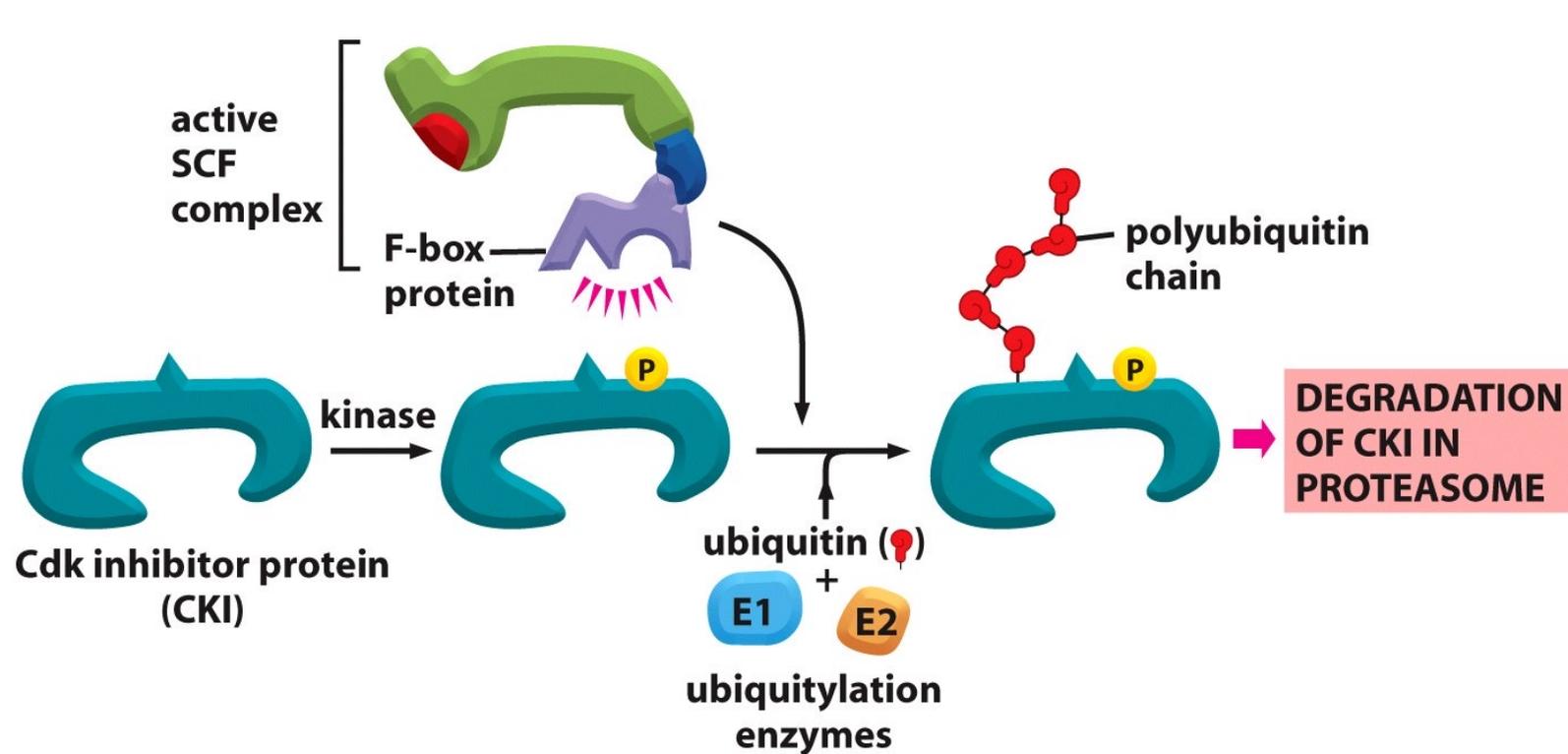
Phosphorylation de p27kip1 par le complexe Cyclin E/CDK2 : un exemple de boucle d'amplification positive



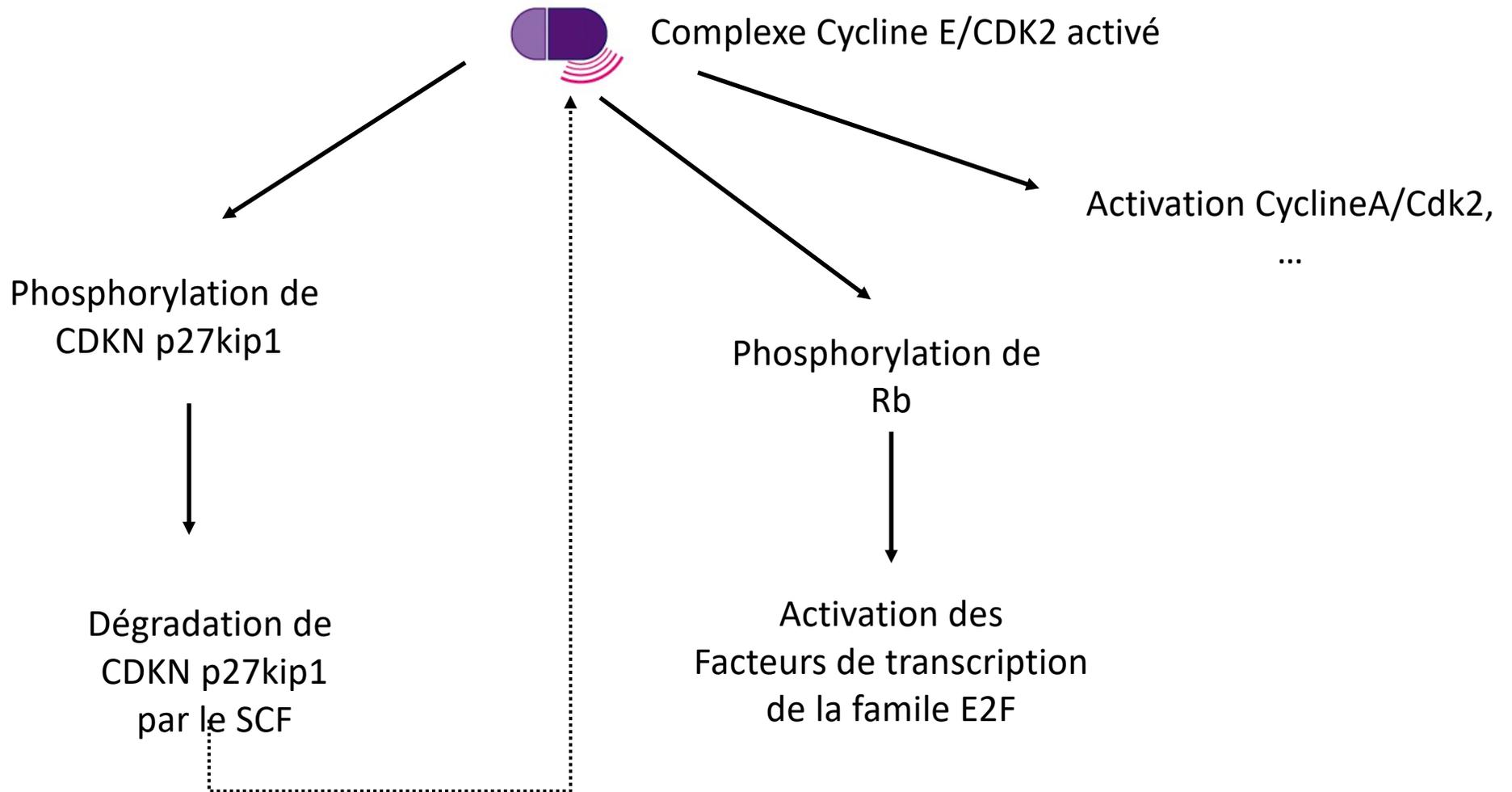
A retenir !

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

control of proteolysis by SCF



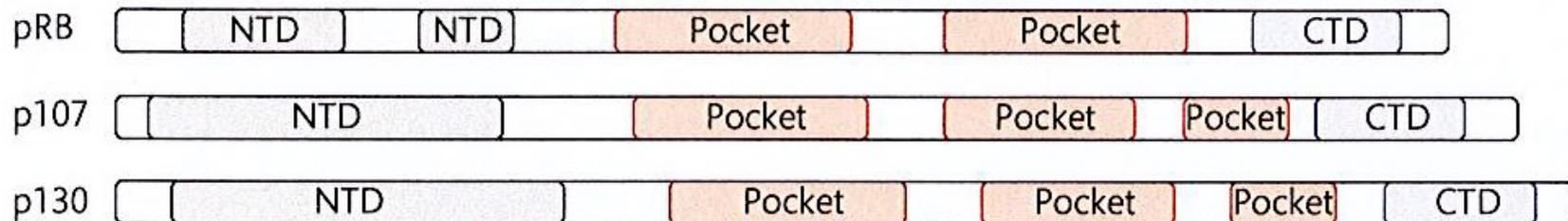
PROGRESSION EN G1 ET TRANSITION G1/S



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



TRANSITION G1/S

❖ Modèle pour E2F

A RETENIR !

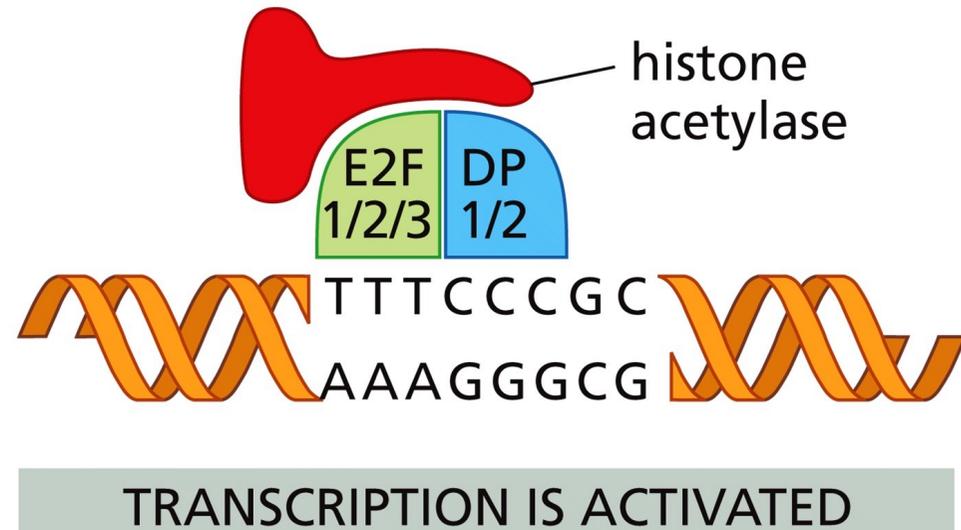
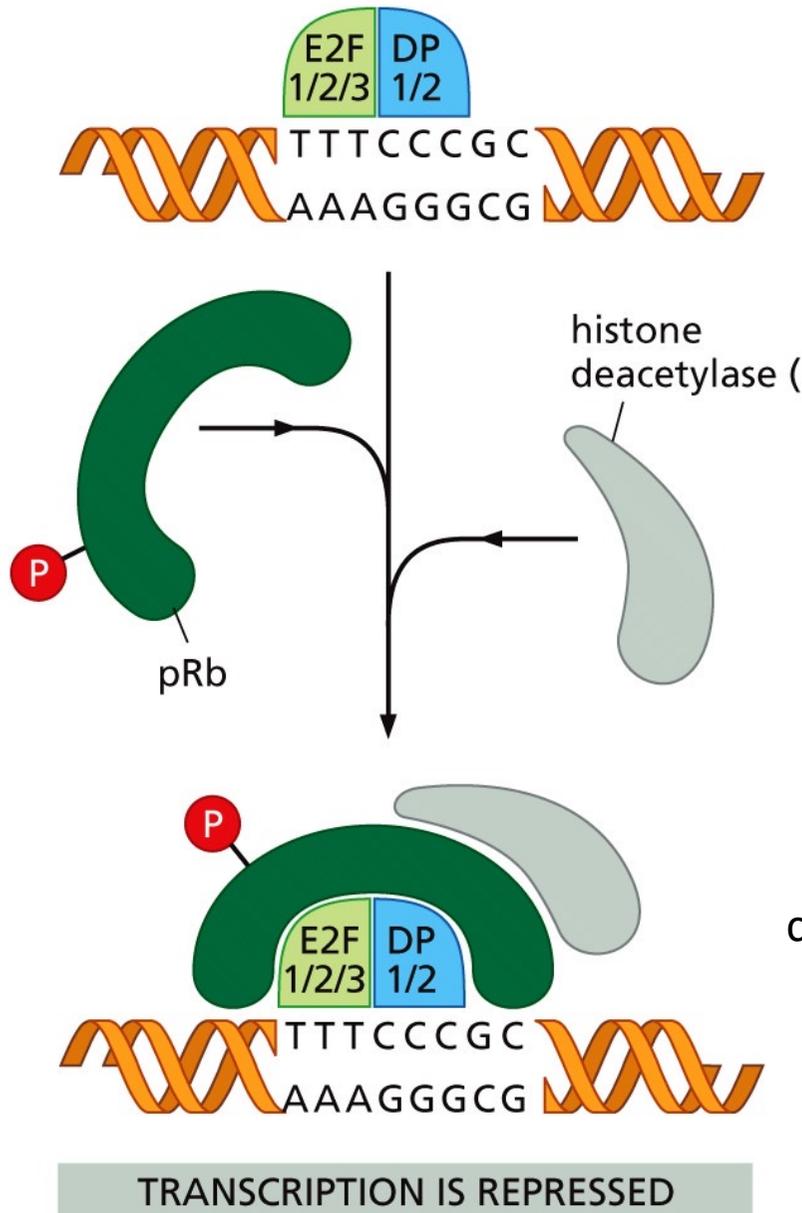


Figure 8.24b The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

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)

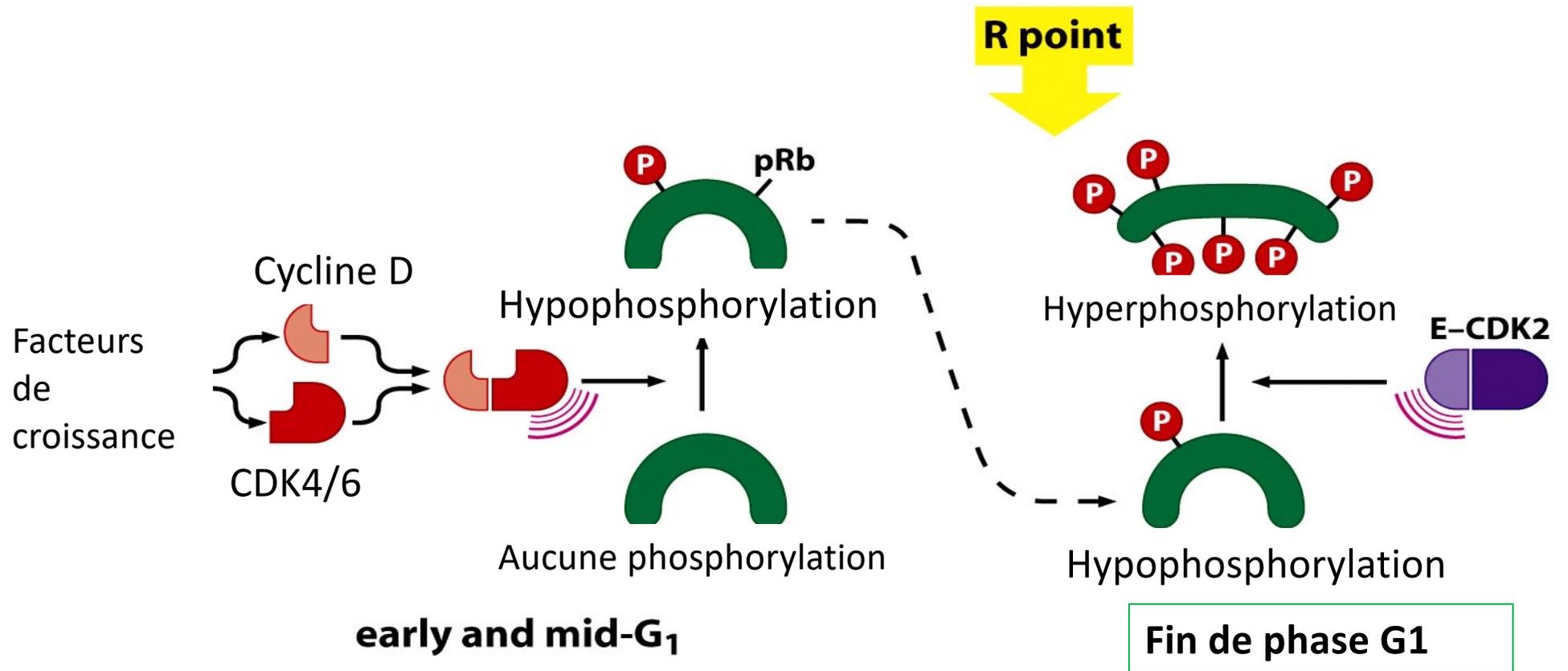
Rôles des facteurs de transcription E2F

E2Fs induisent:

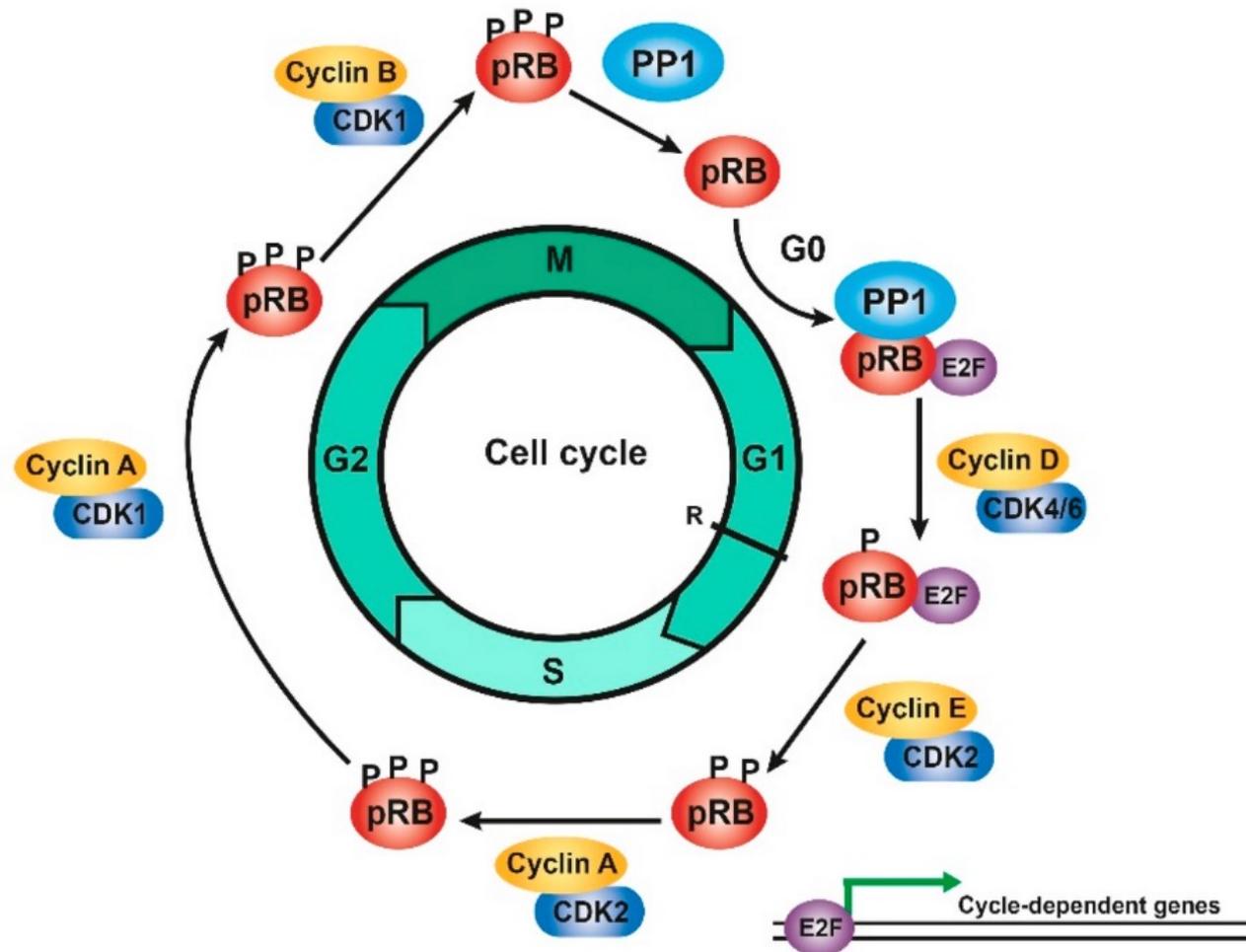
Cibles	Rôle
E2F	Amplification du signal
Orc1; cdc6; mcm6	Initiation réplication
DHFR; TK; pol-a	Synthèse d'ADN
Cyclines E, A; cdc2; c-myc	Progression dans le cycle cellulaire

TRANSITION G1/S

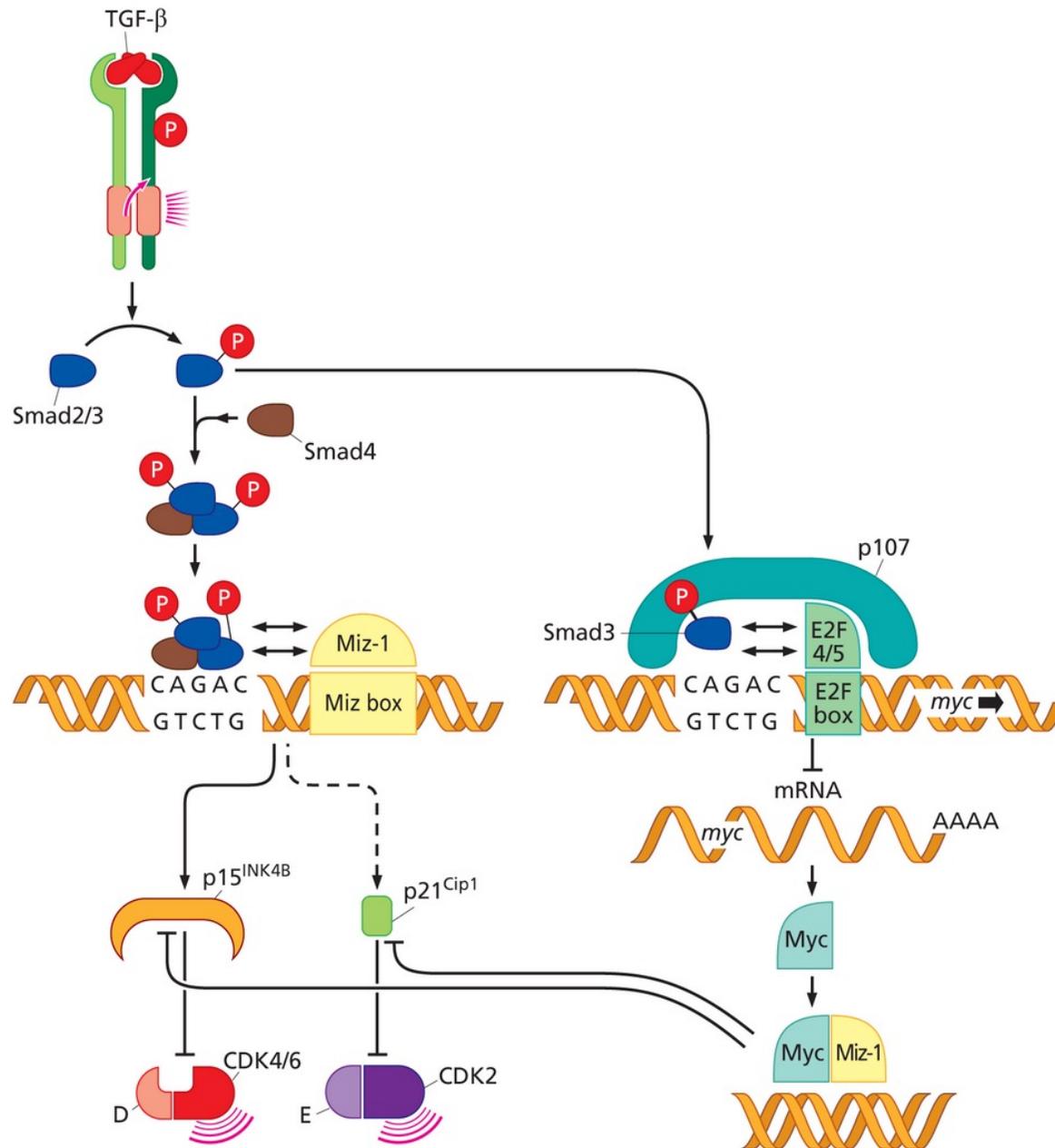
❖ Régulation de la phosphorylation de Rb (rappel)



Phosphorylation de pRb pendant le cycle cellulaire



L'activation de la voie du TGF- β empêche la phosphorylation de pRb et inhibe la progression dans le cycle cellulaire



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

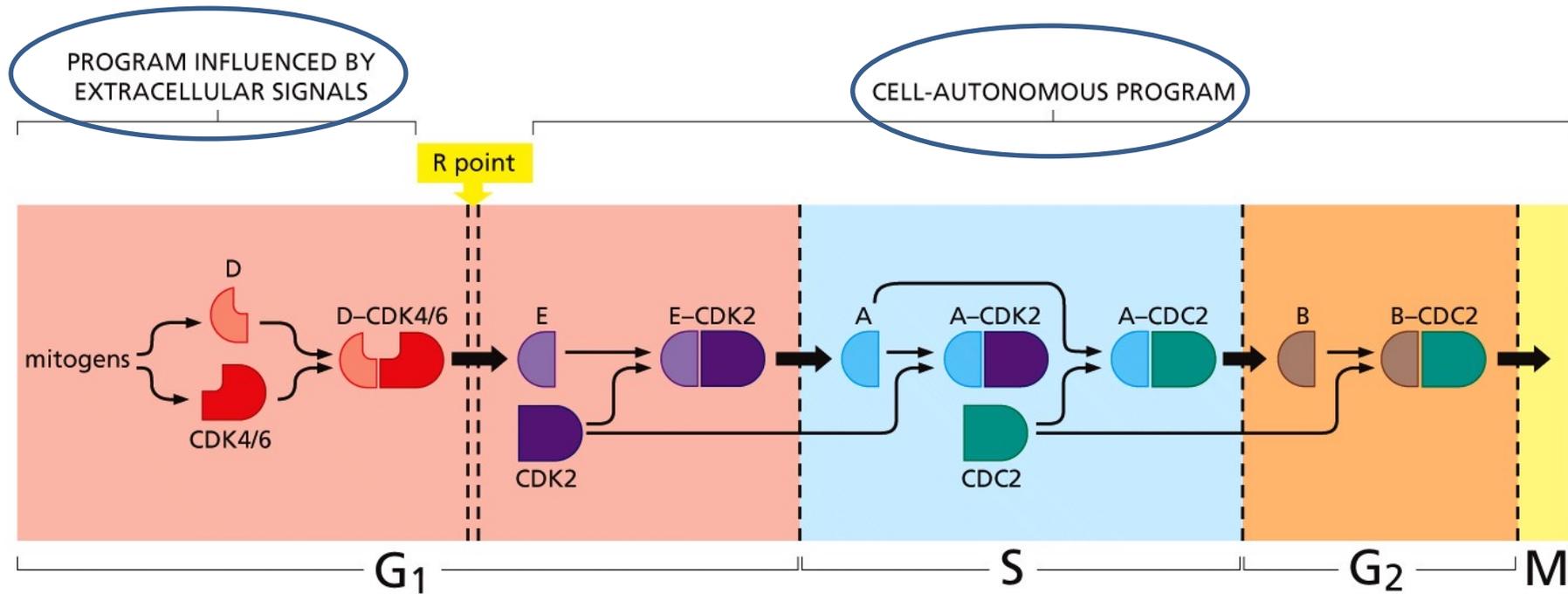


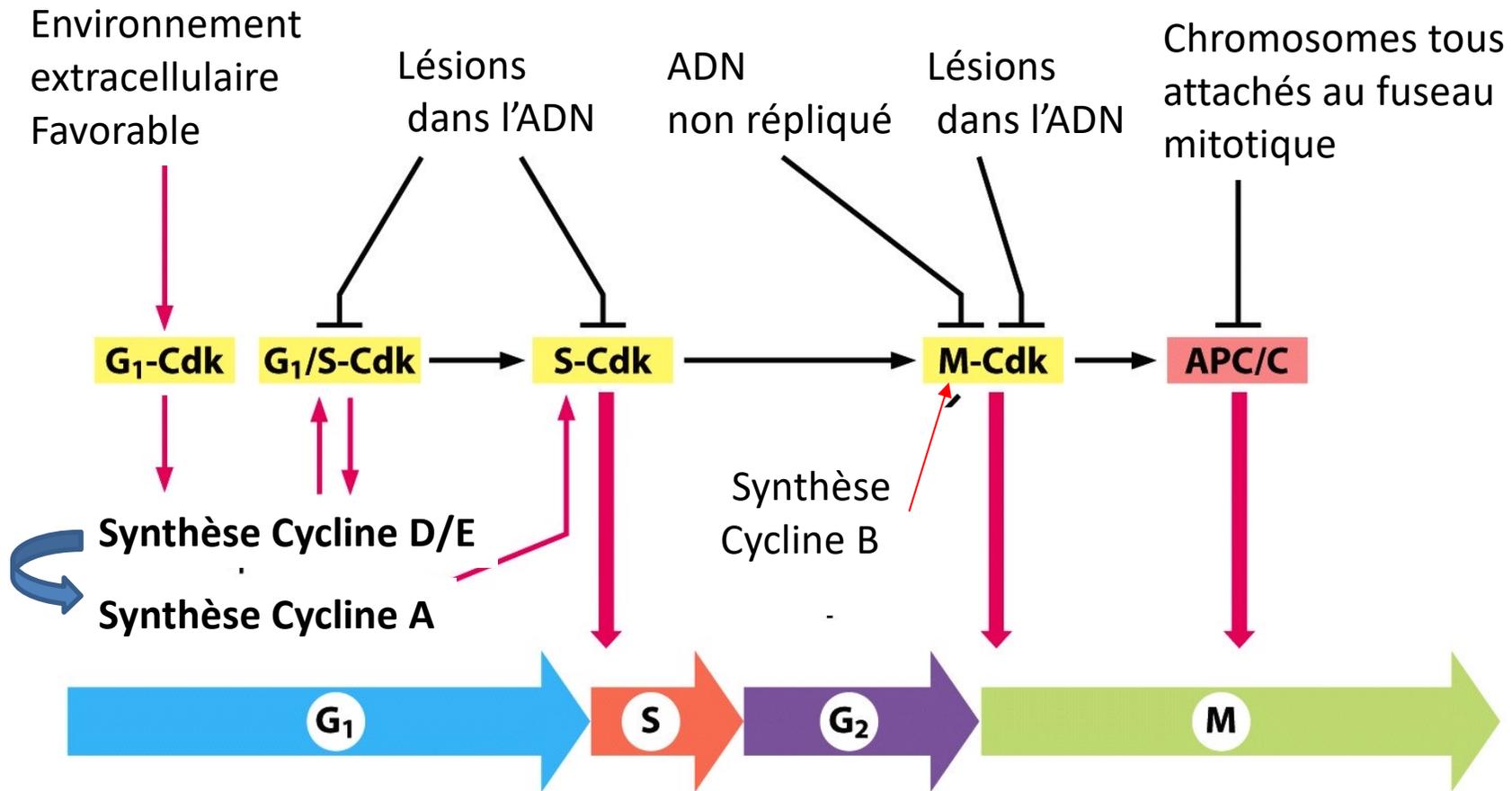
Figure 8.12 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

CDC2 = CDK1

Remarque: Le complexe Cycline A/CDK2 inactive par phosphorylation les facteurs de transcription E2F qui contrôlent l'entrée en phase S!

MÉCANISME DE SURVEILLANCE DU CYCLE CELLULAIRE

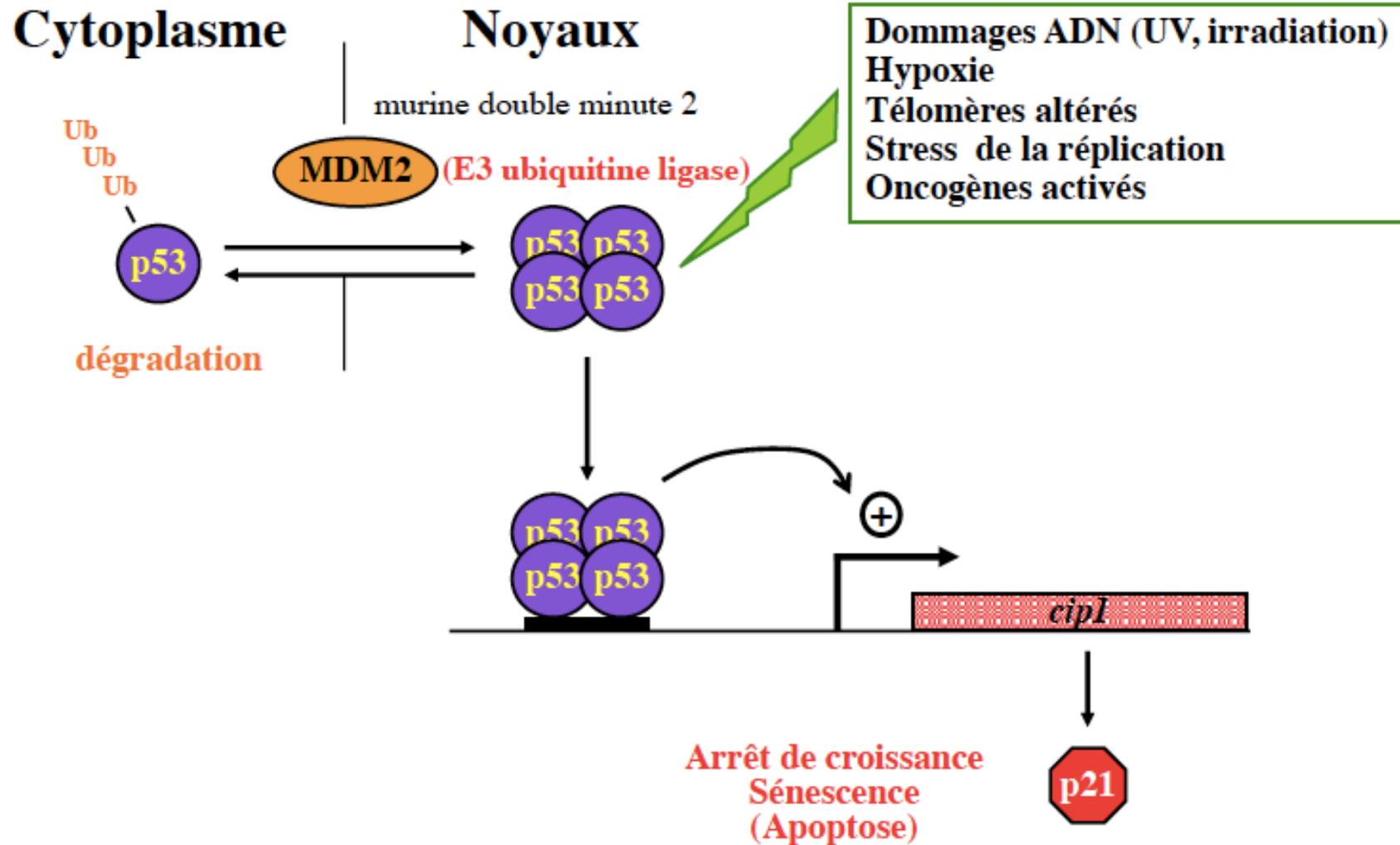
MECANISMES DE SURVEILLANCE



MECANISMES DE SURVEILLANCE

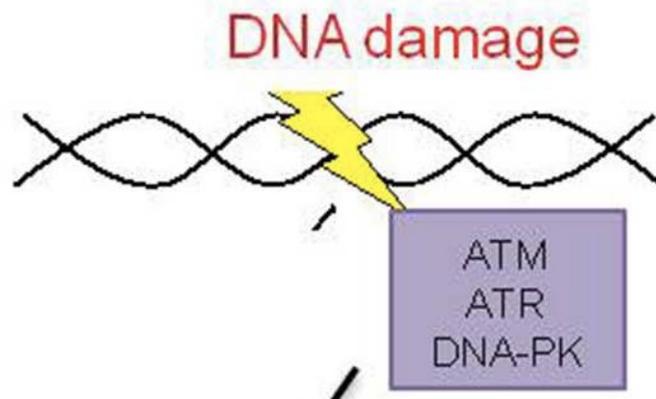
- ❖ Mécanismes intervenant lors de lésions de l'ADN :
stabilisation de la protéine p53 et induction de p21

A RETENIR !



MECANISMES DE SURVEILLANCE

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

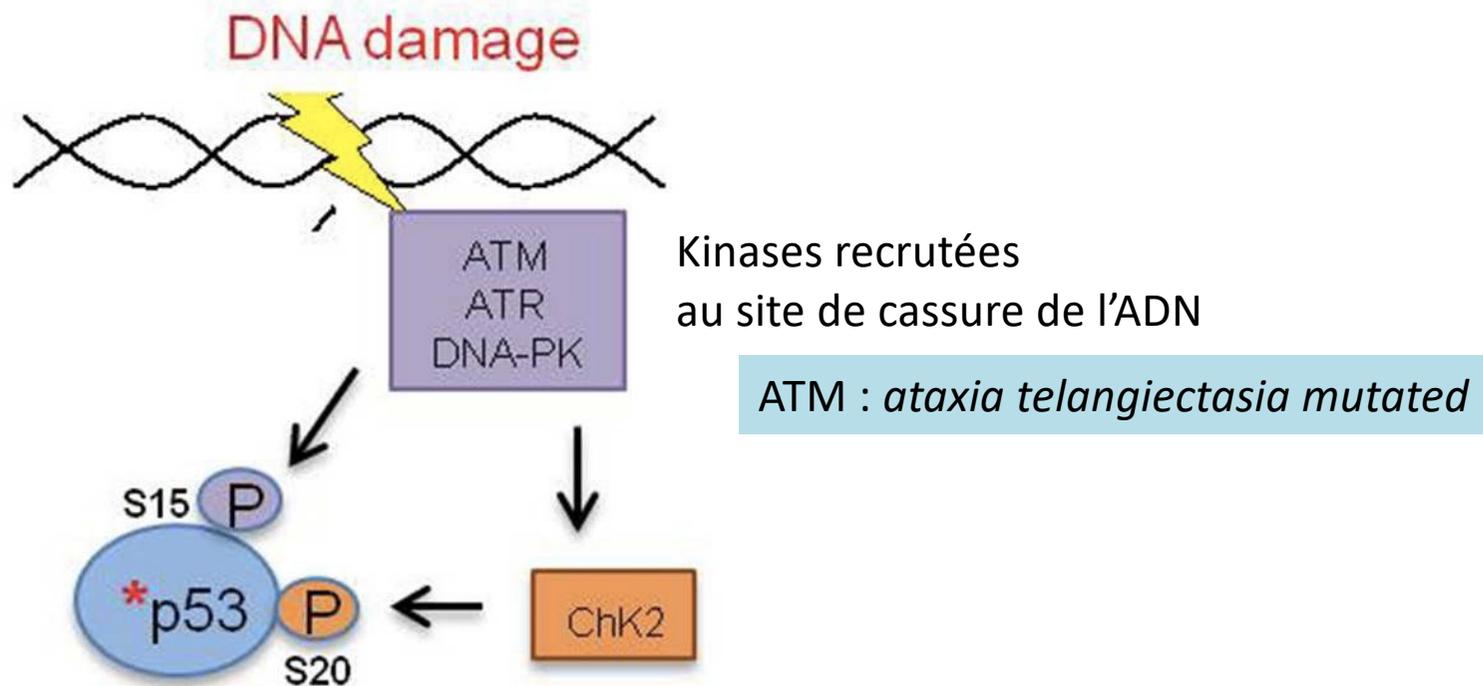


Kinases recrutées
au site de cassure de l'ADN

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

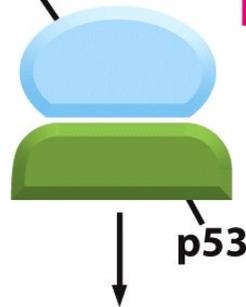
Ubiquitine ligase

Mdm2

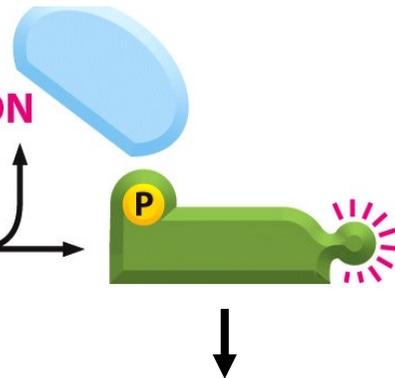
PHOSPHORYLATION

p53

Stabilisation de p53



Ubiquitinylation et dégradation par le protéasome



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

Cycline E-CDK2

