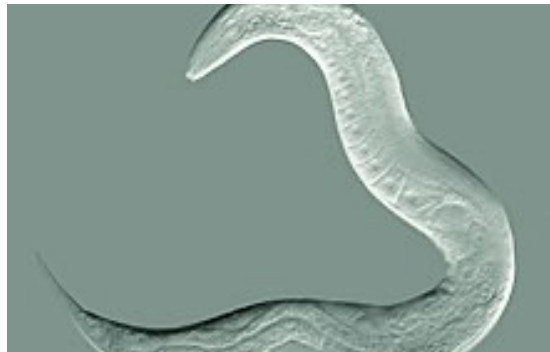
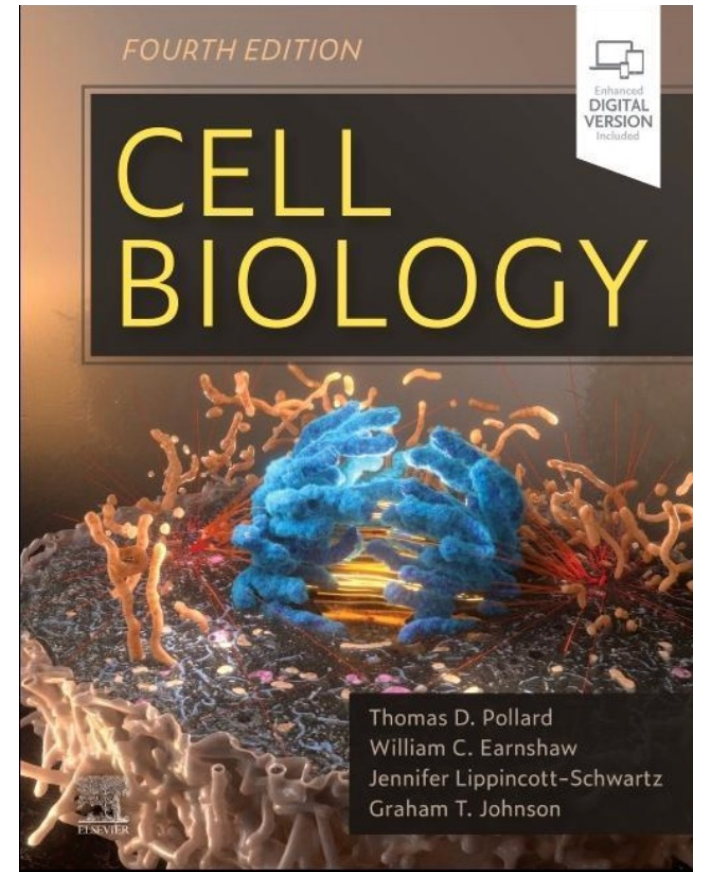
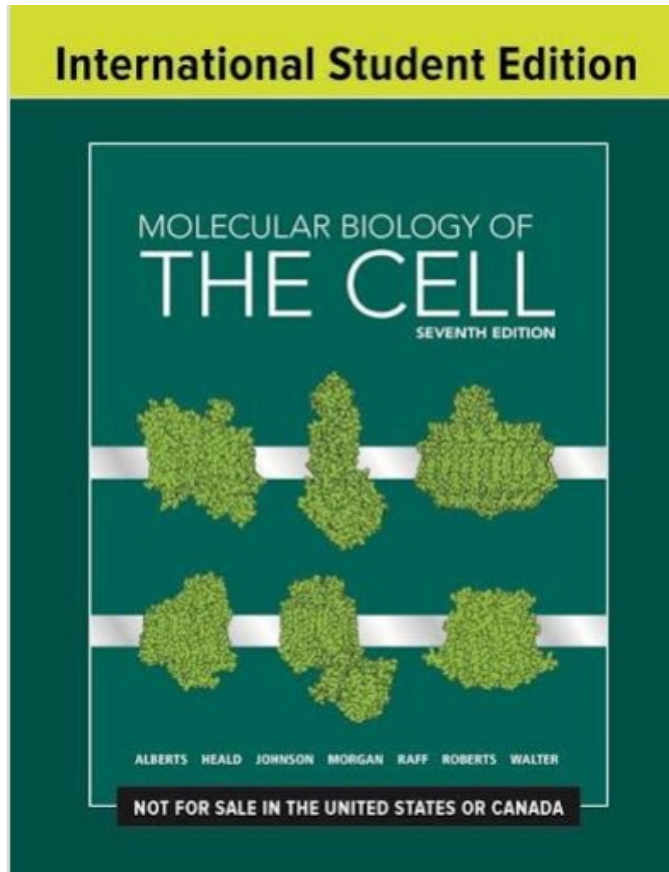
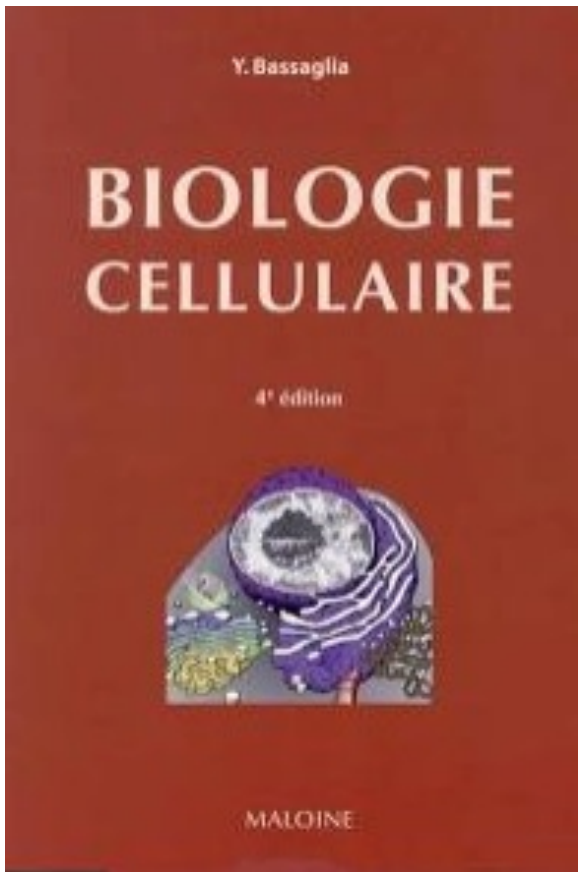


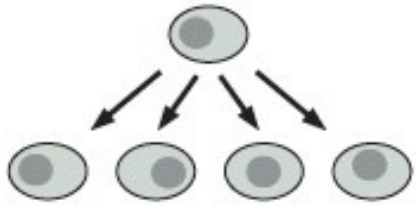
# UE Biologie cellulaire et développement



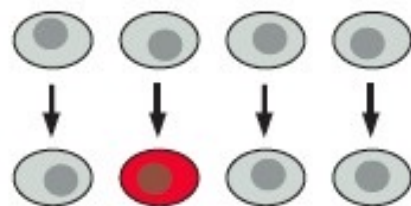


Lectures recommandées!

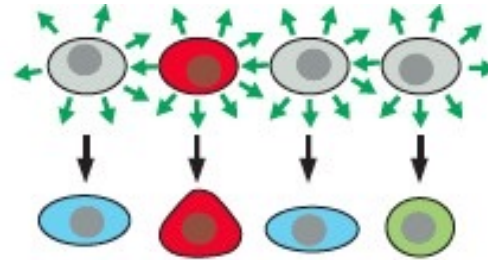
# Comment créer un organisme multicellulaire ?



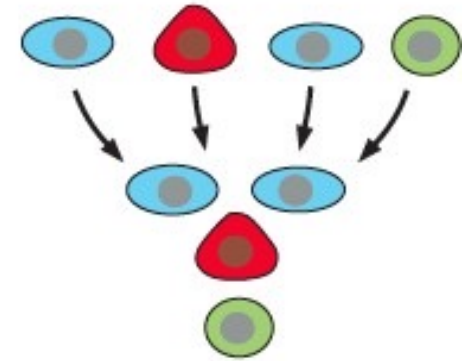
CELL PROLIFERATION



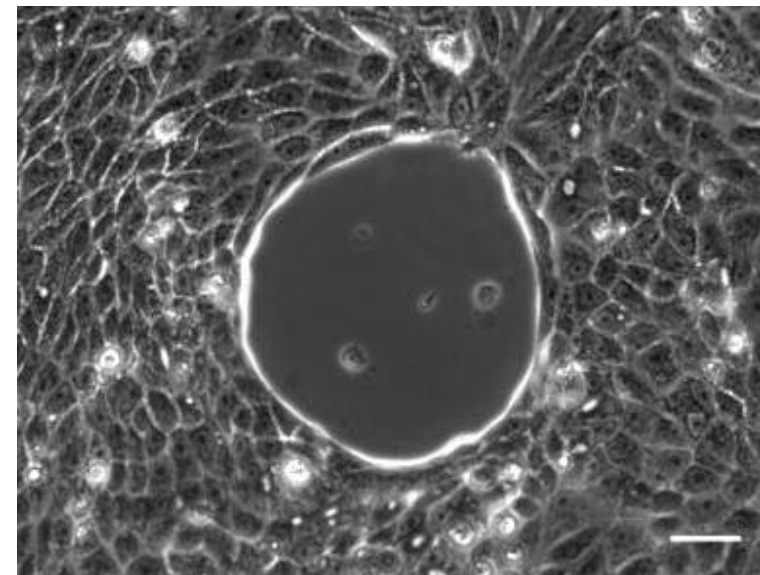
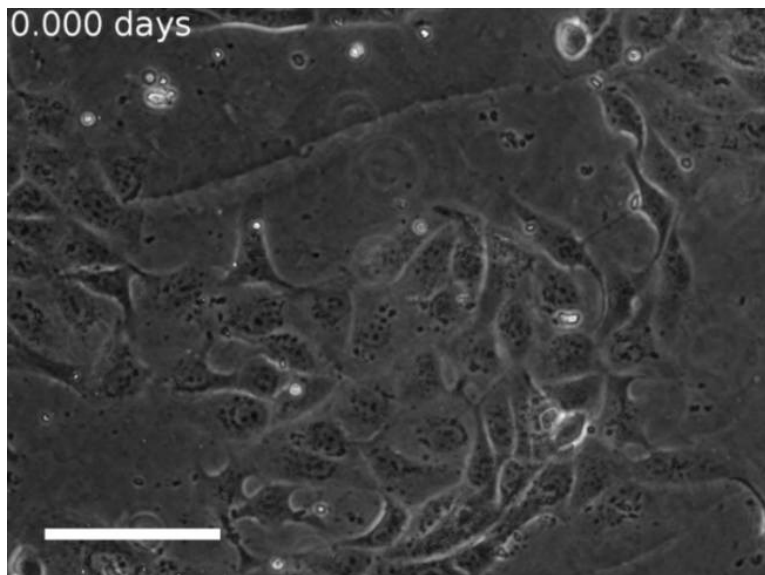
CELL SPECIALIZATION



CELL INTERACTION



CELL MOVEMENT



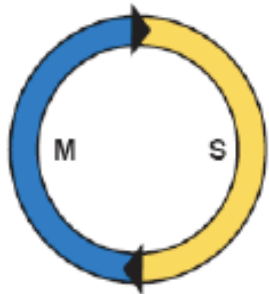
# LA DIVISION CELLULAIRE



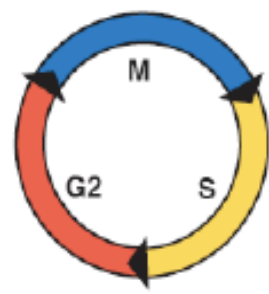
**I-VUE  
D'ENSEMBLE  
DU CYCLE  
CELLULAIRE**

# Les différents types de cycles cellulaires

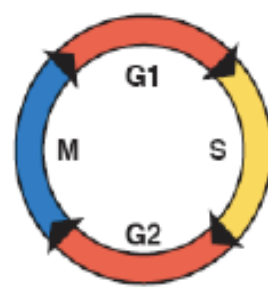
## MITOTIC CELL CYCLES



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

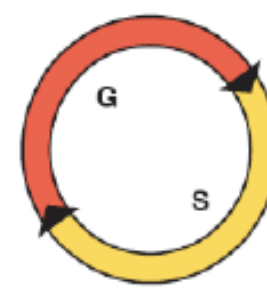


**CELL CYCLES 14-16**  
*Drosophila*  
Increase cell number  
Uncoupled from cell growth  
Contain checkpoints



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

## POST-MITOTIC CELL CYCLE



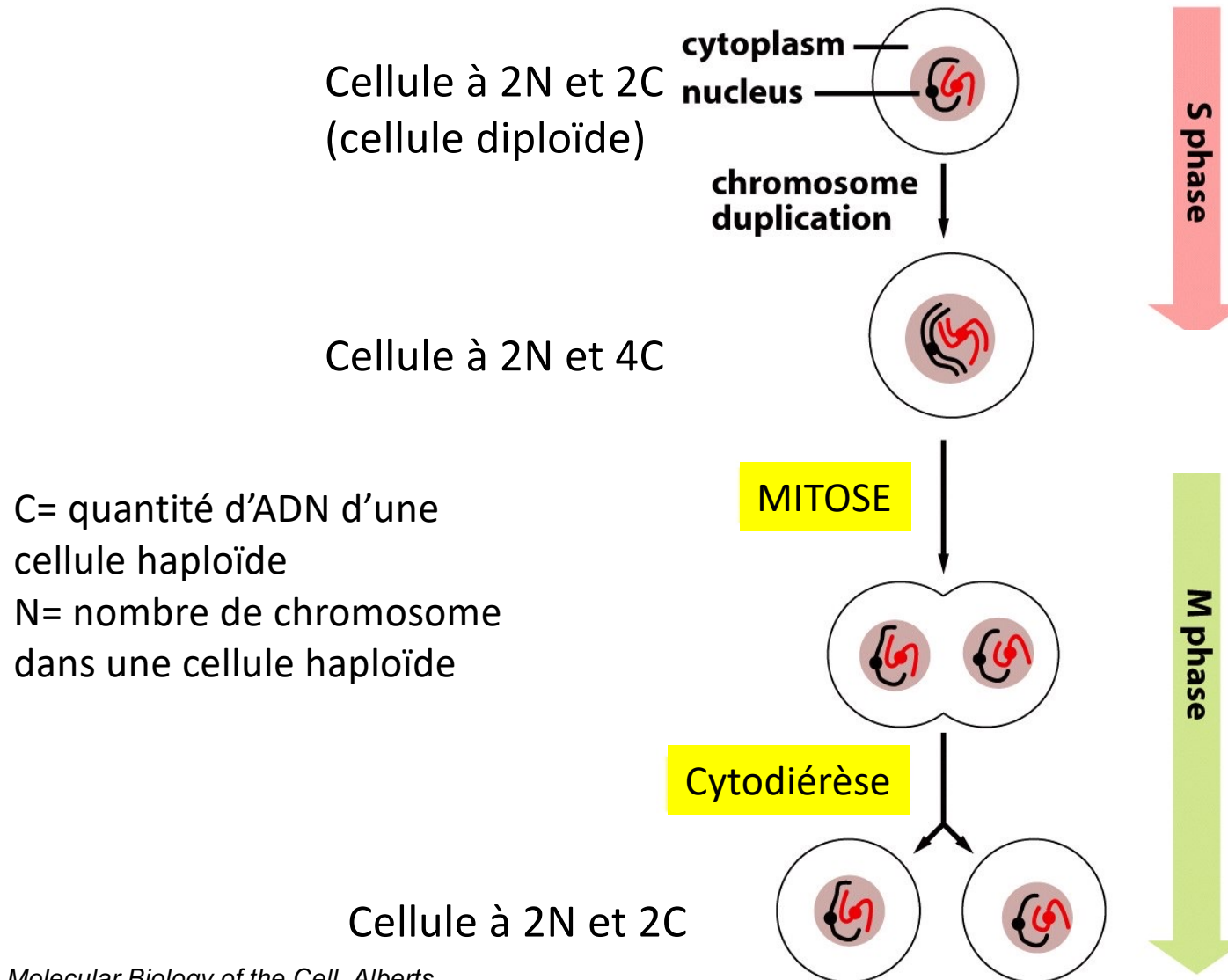
**ENDOCYCLES**  
*Drosophila* Follicle cells  
*Medicago trunculata* Root nodule  
*Arabidopsis* Cortex  
Nurse cells  
Larval tissues  
Do not increase cell number  
Coupled to cell growth  
Increase DNA ploidy

Cycles chez certains embryons  
(phases précoces du développement)

# La Phase S et la Réplication de l'ADN

A RETENIR !

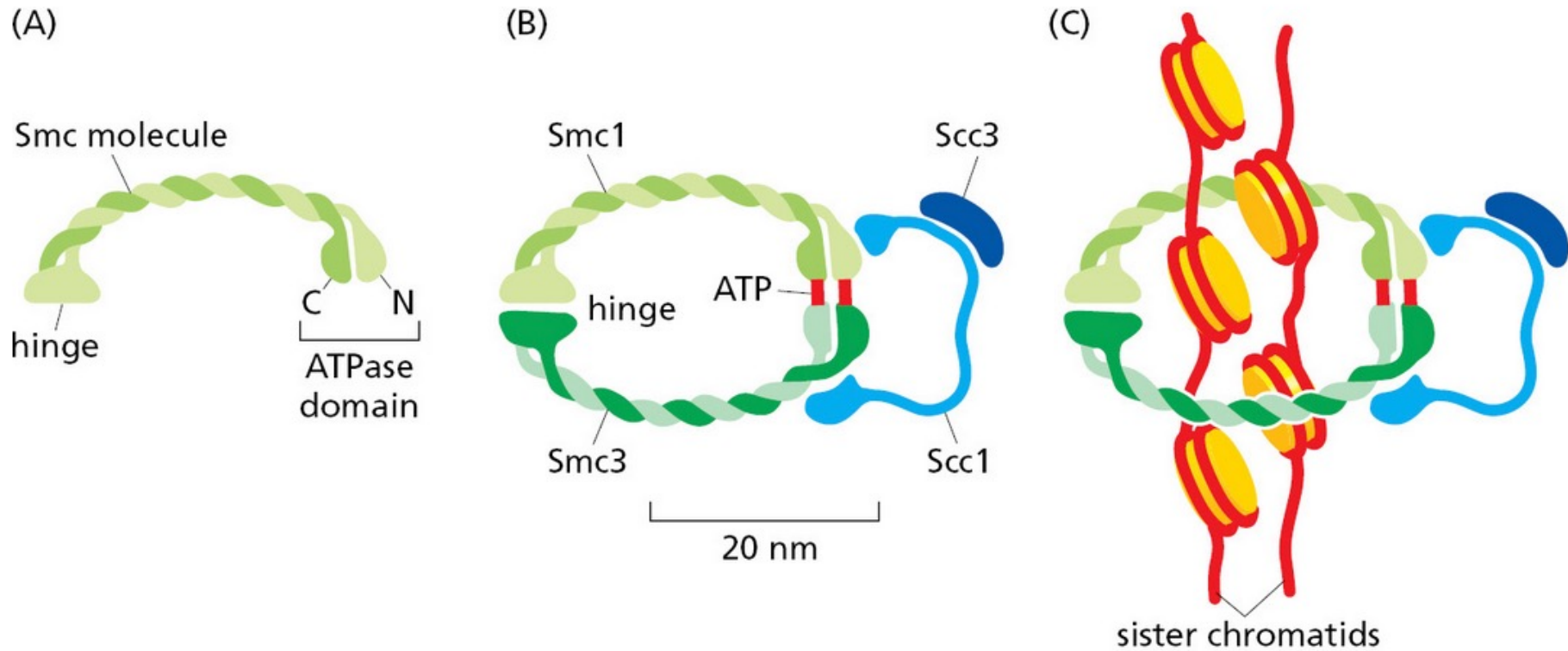
Rappel : La quantité d'ADN varie au cours du cycle



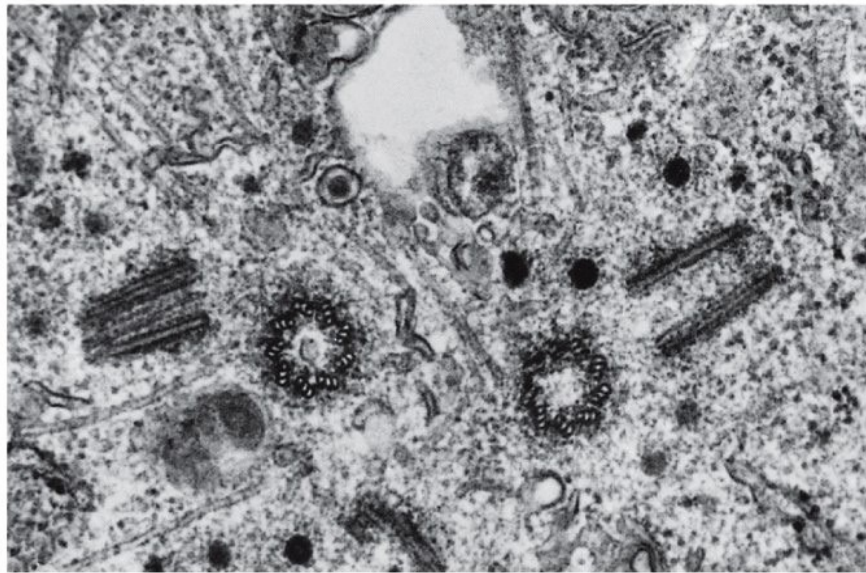
C= quantité d'ADN d'une cellule haploïde  
N= nombre de chromosome dans une cellule haploïde

# FOCUS: Les cohésines assurent la cohésion des chromatides sœurs

A RETENIR !



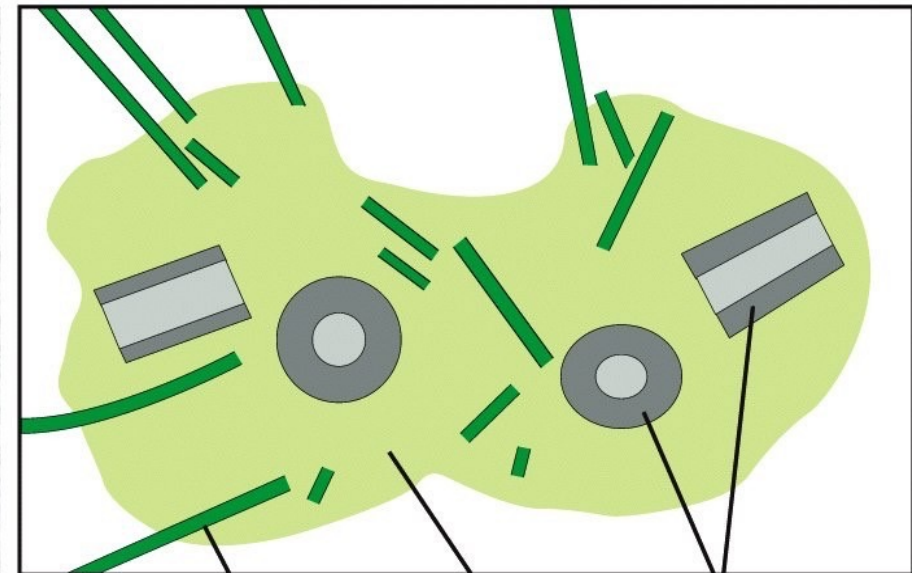
# La Phase S et la Duplication des Centrosomes



(A)

1  $\mu\text{m}$

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



(B)

microtubule

pericentriolar  
matrix

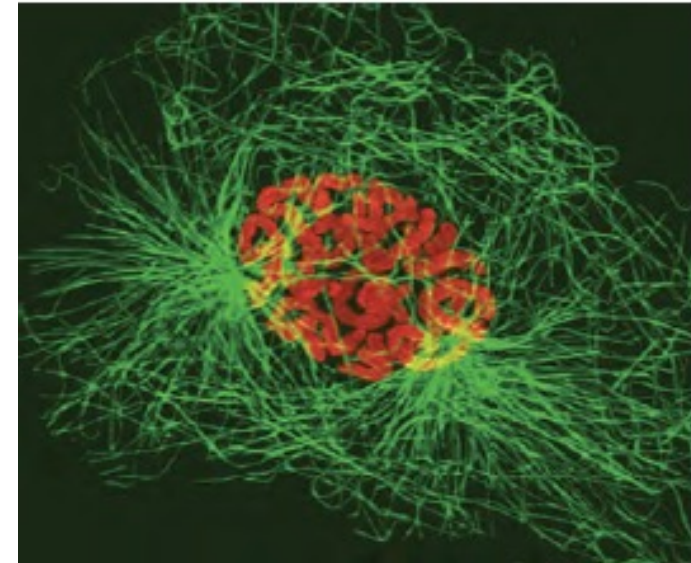
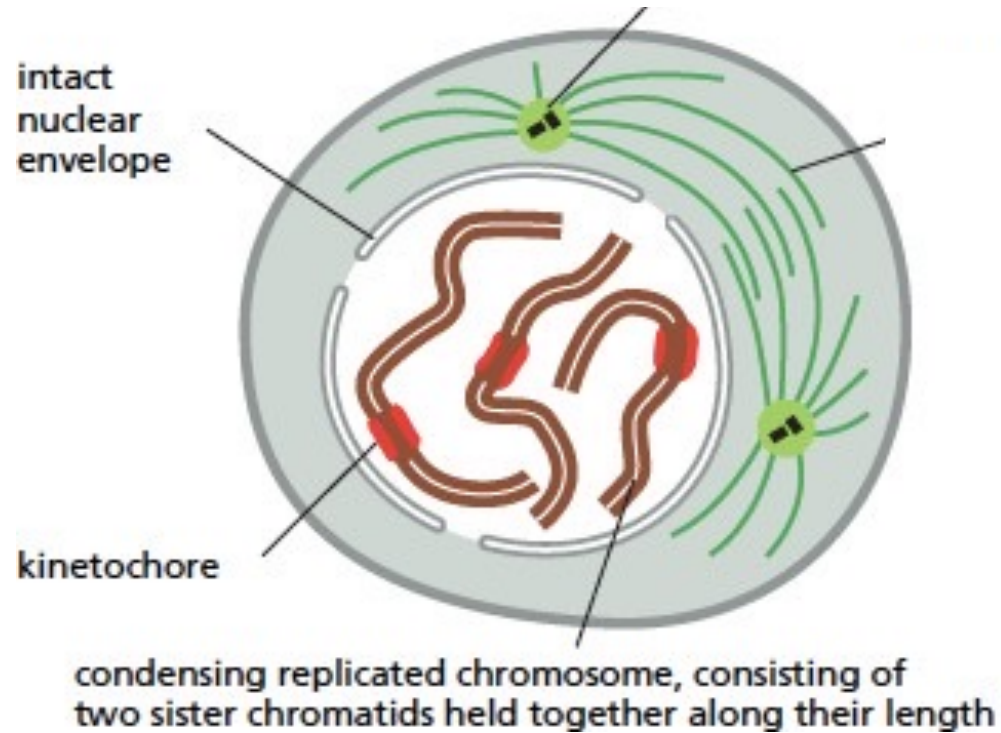
pair of  
centrioles



# Les différentes étapes de la Mitose (M)

## 1 PROPHASE

A RETENIR !

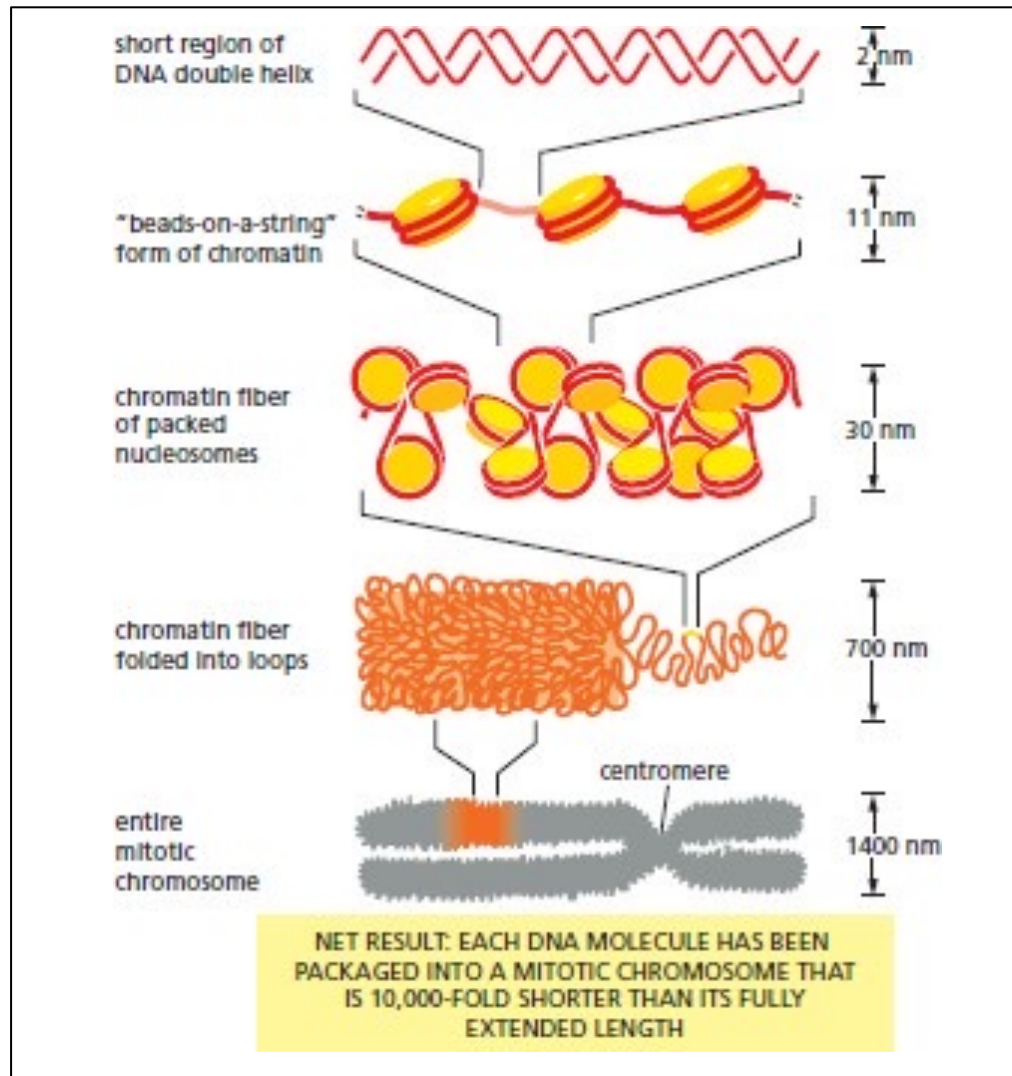


# FOCUS: condensine et compaction de la chromatine

**A RETENIR !**

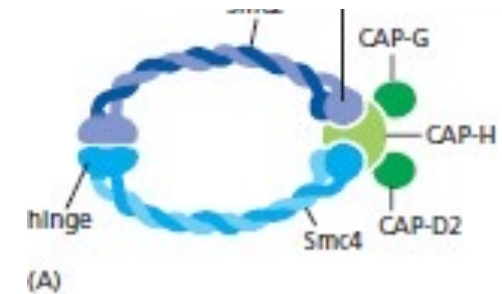
## Phases de la division et événements associés

### Compaction de la chromatine

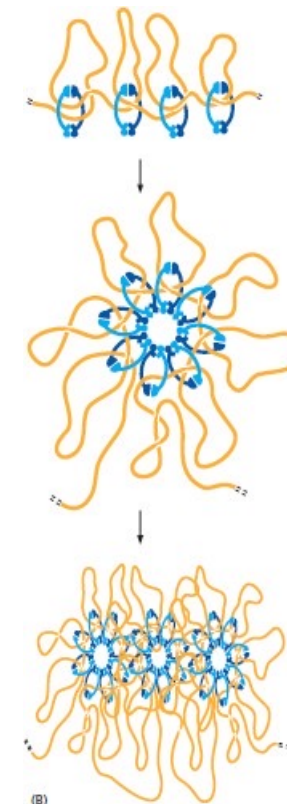


## Condensine : 5 sous-unités

### Domaine ATPase



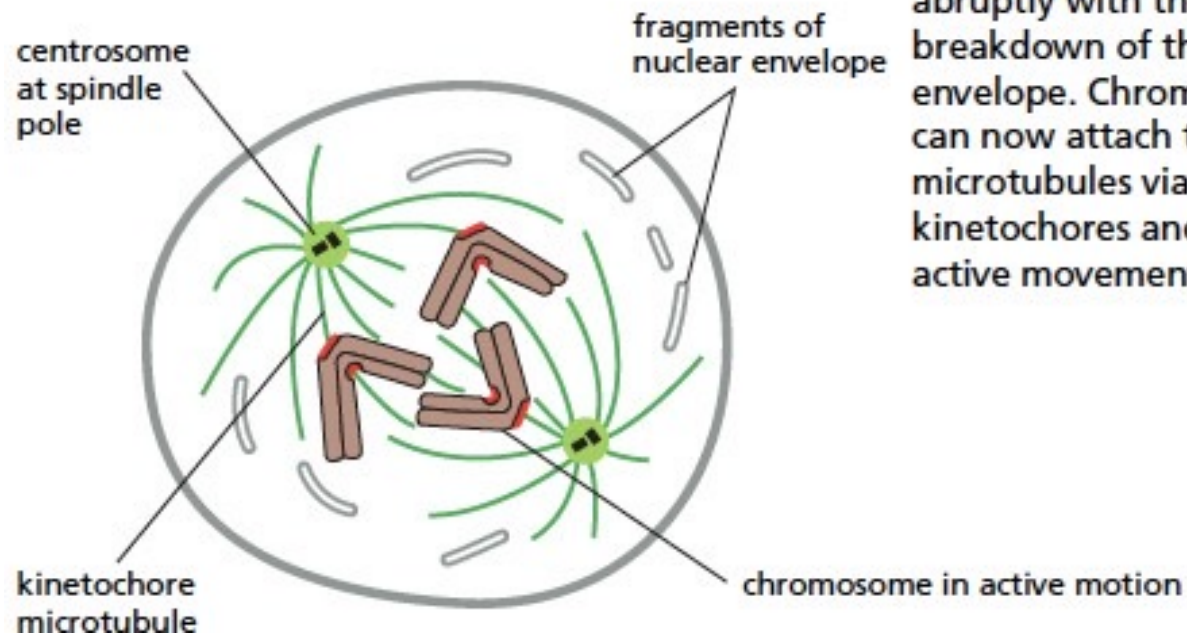
## Association à l'ADN



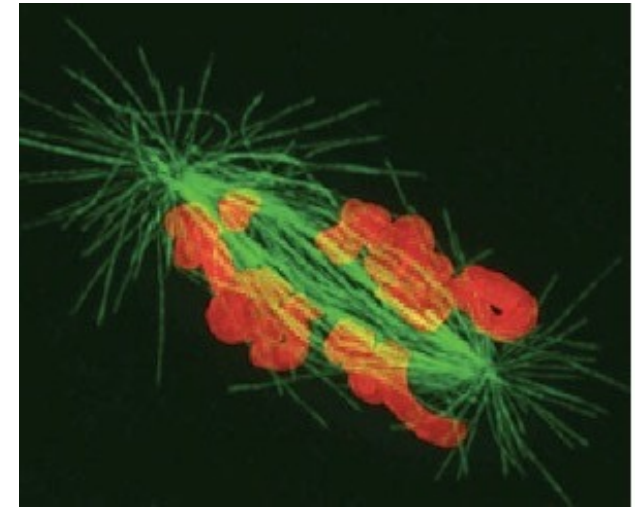
# Les différentes étapes de la Mitose (M)

A RETENIR !

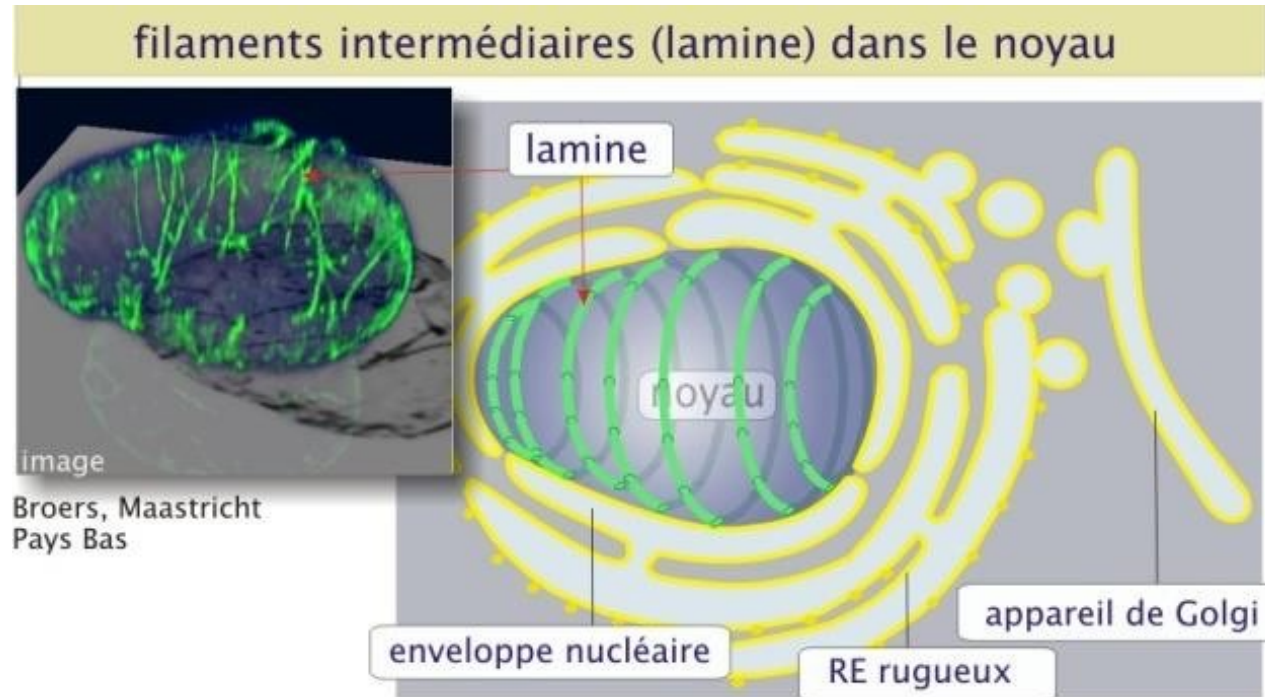
## 2 PROMETAPHASE



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)



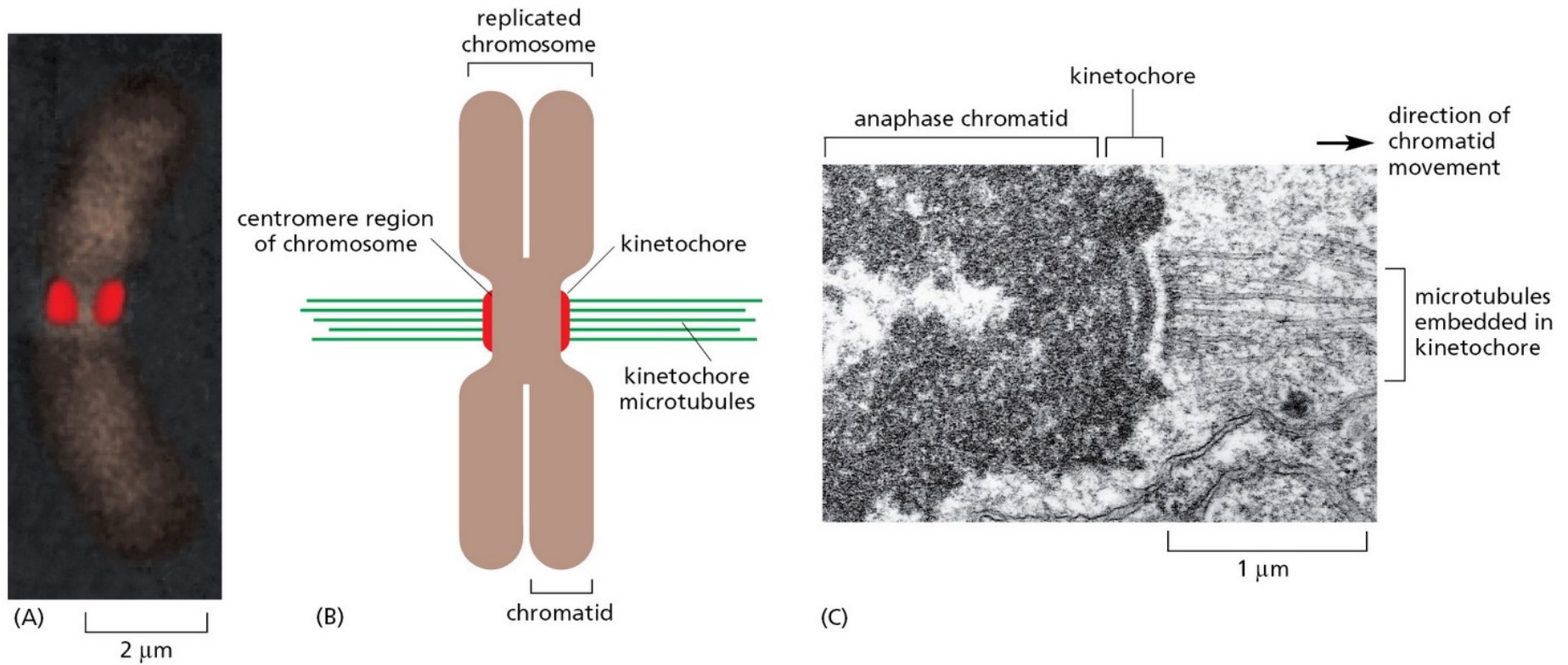
Scaffildi et al., 2005

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 !**

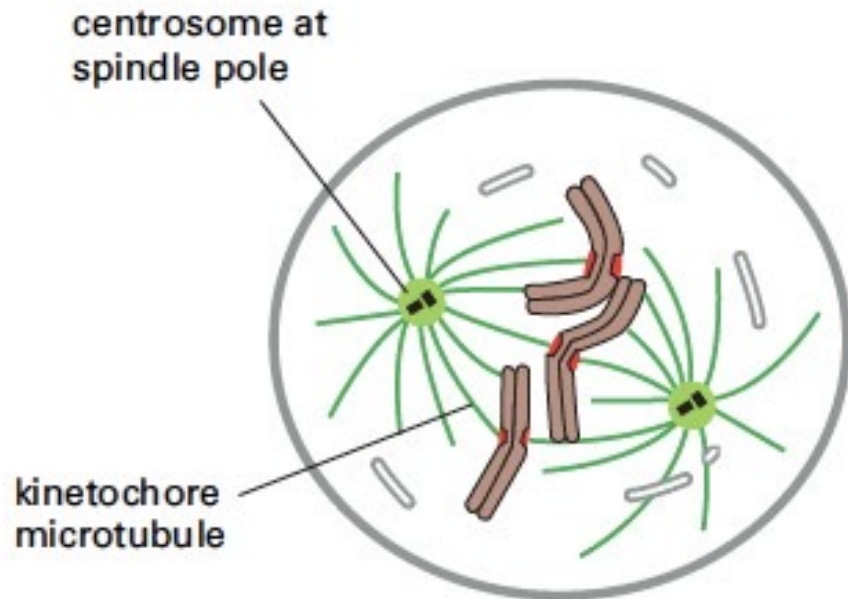
# FOCUS: Les kinétochores attachent les chromatides sœurs au fuseau mitotique



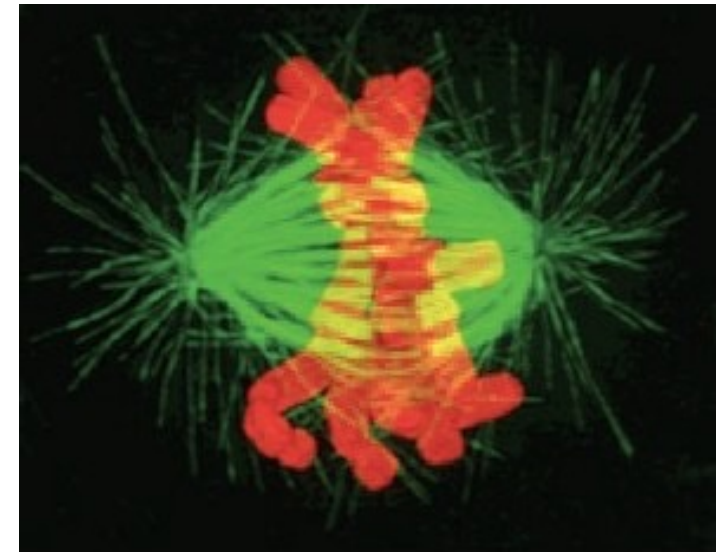
# Les différentes étapes de la Mitose (M)

A RETENIR !

## 3 METAPHASE

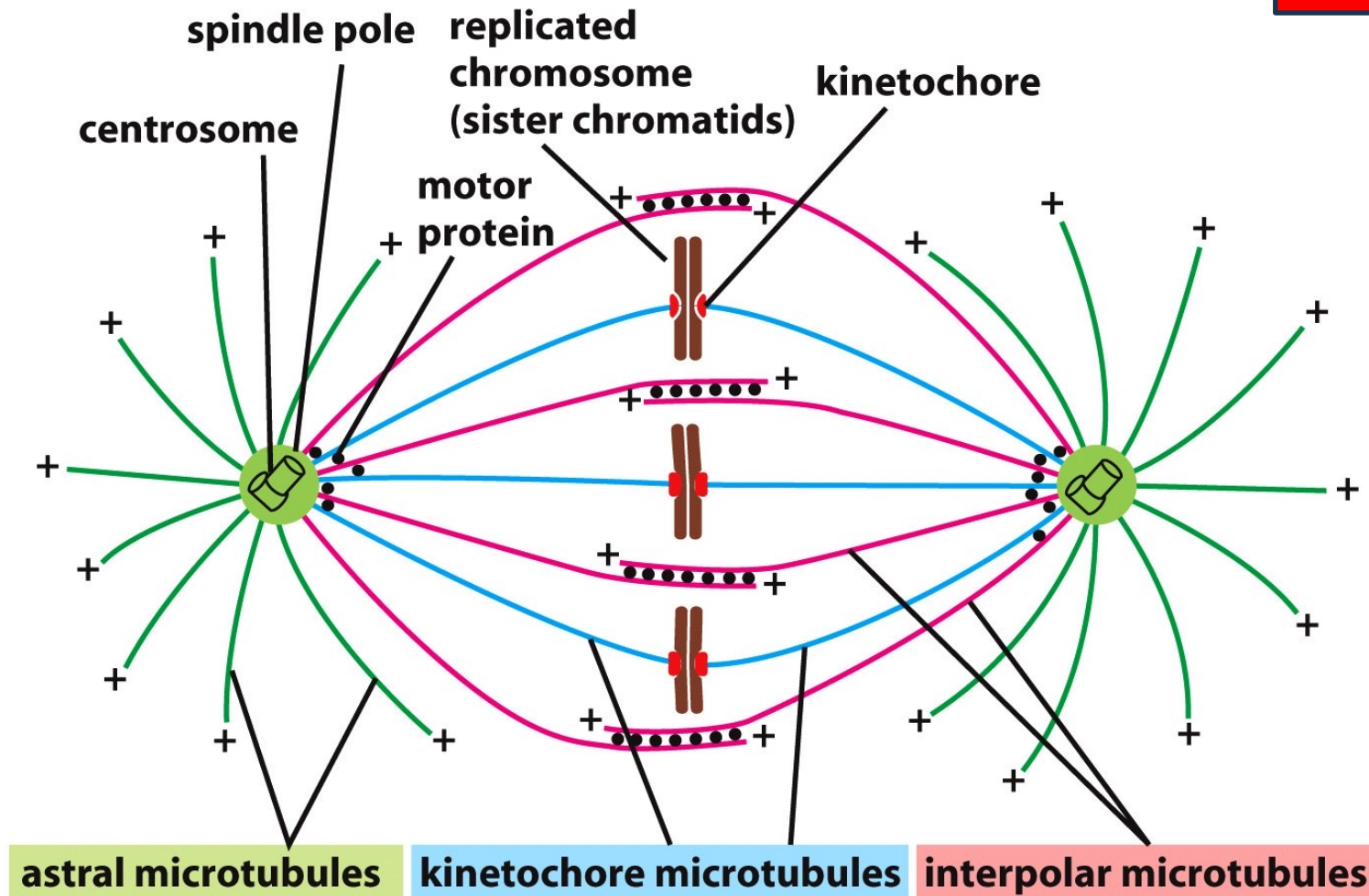


At **metaphase**, the chromosomes are aligned at the equator of the spindle, midway between the spindle poles. The kinetochore microtubules attach sister chromatids to opposite poles of the spindle.



# FOCUS: Assemblage du fuseau mitotique

A RETENIR !

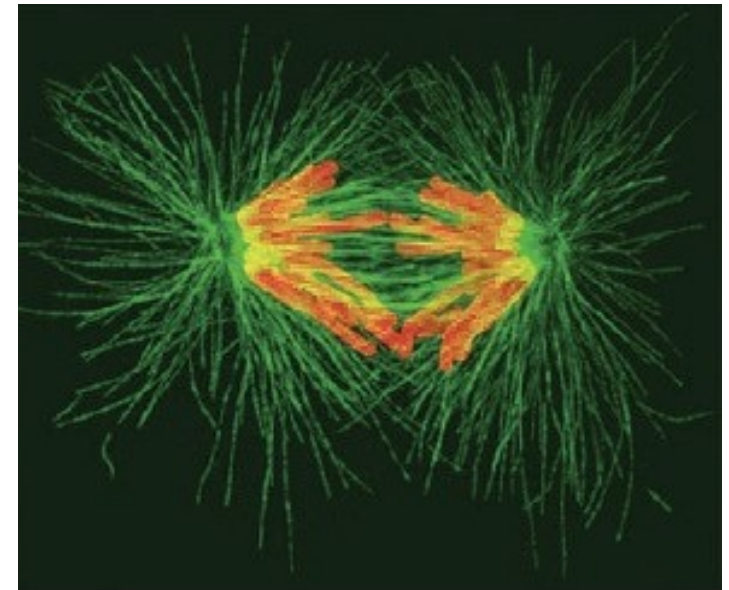
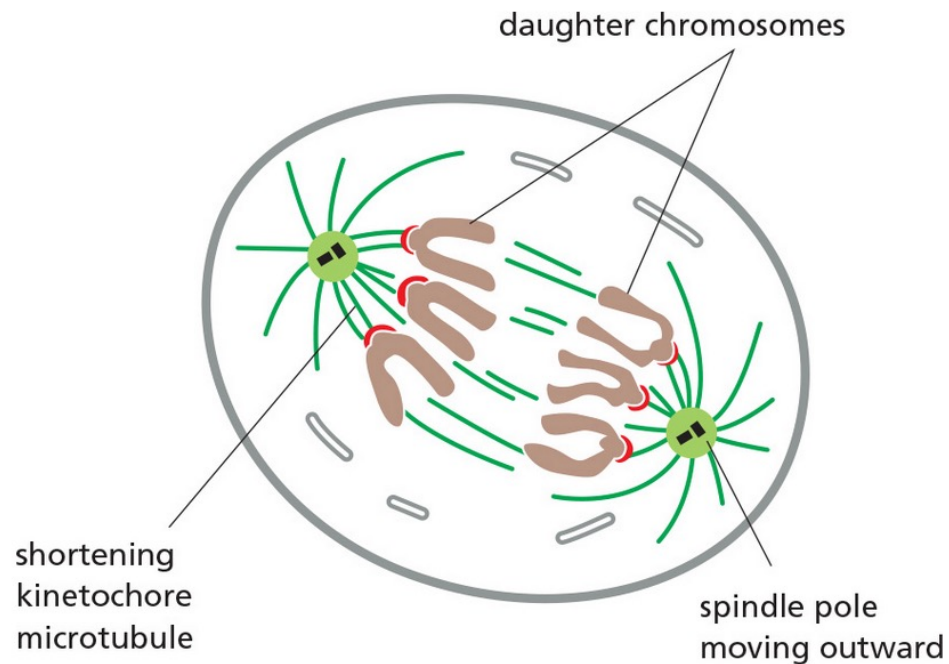




# Les différentes étapes de la Mitose (M)

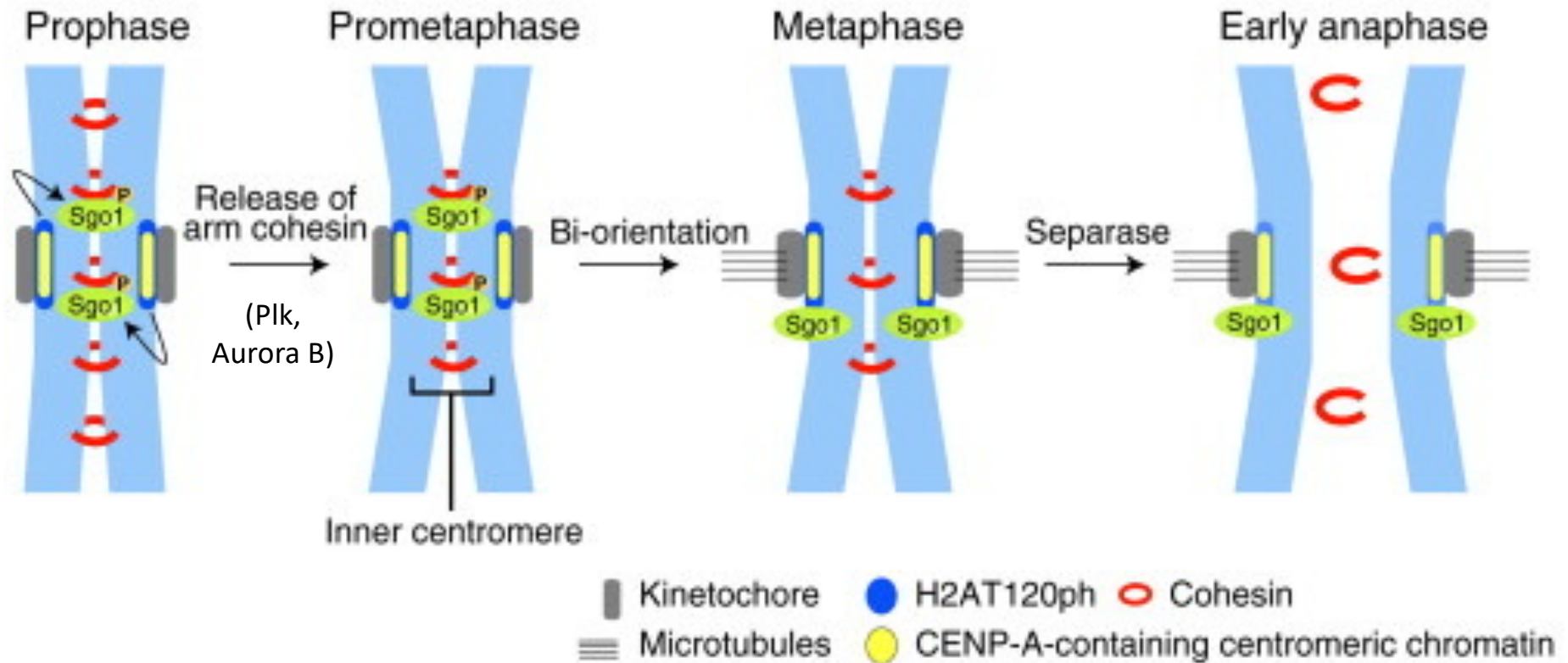
## 4 ANAPHASE

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



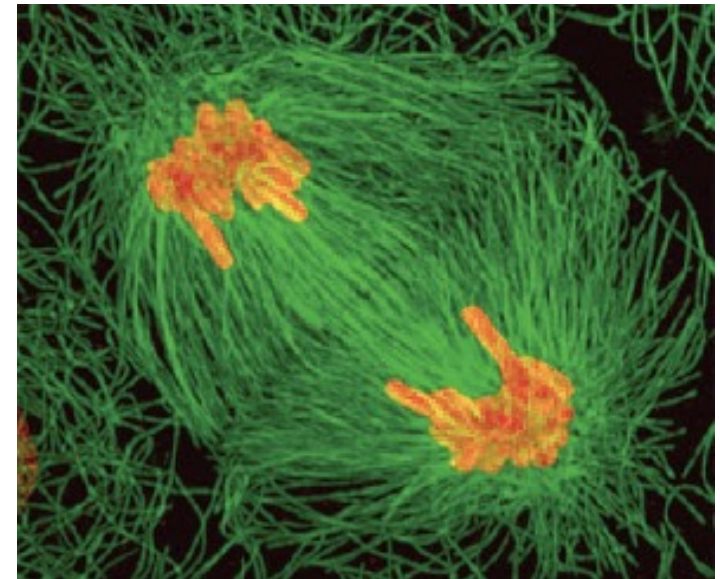
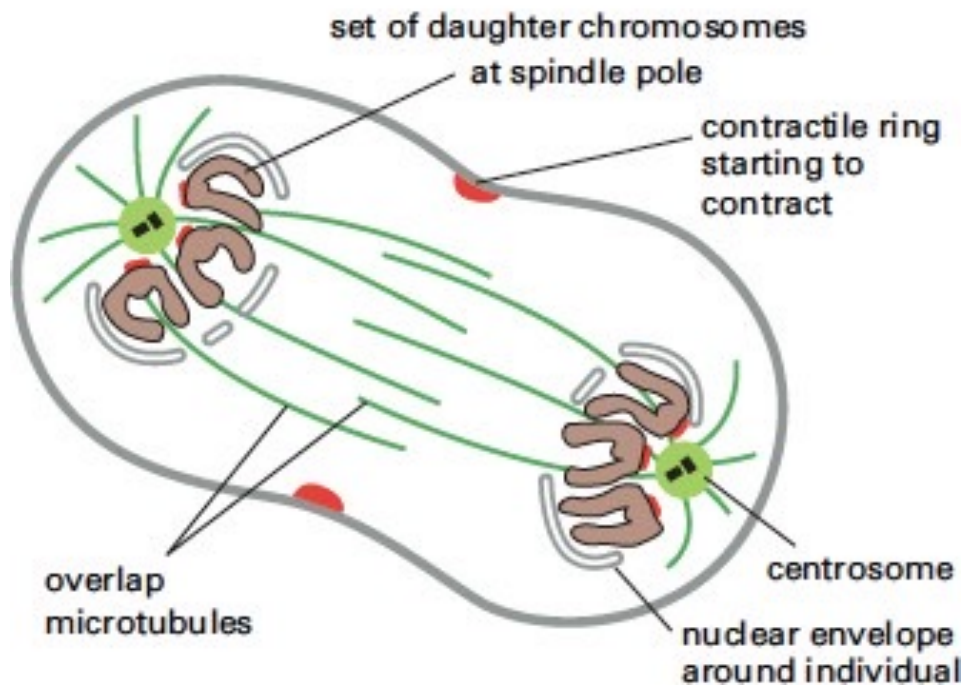
Current Biology

**Sgo1** Shugoshin 1 (ange gardien!)

# Les différentes étapes de la Mitose (M)

A RETENIR !

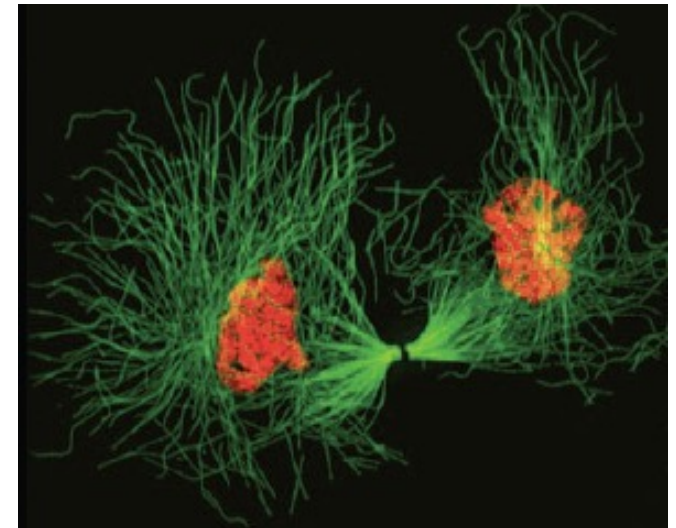
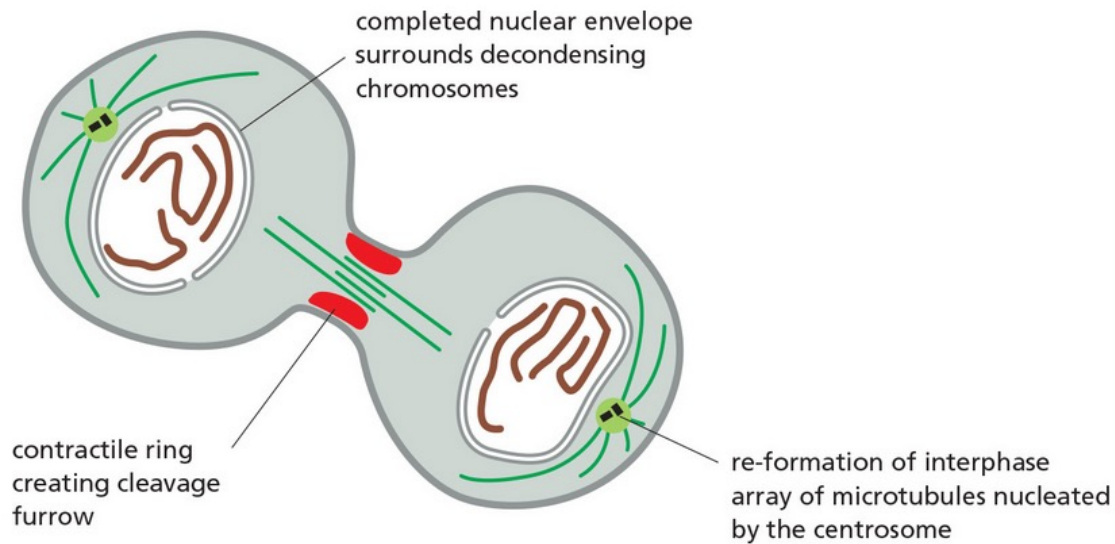
## 5 TELOPHASE



# 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

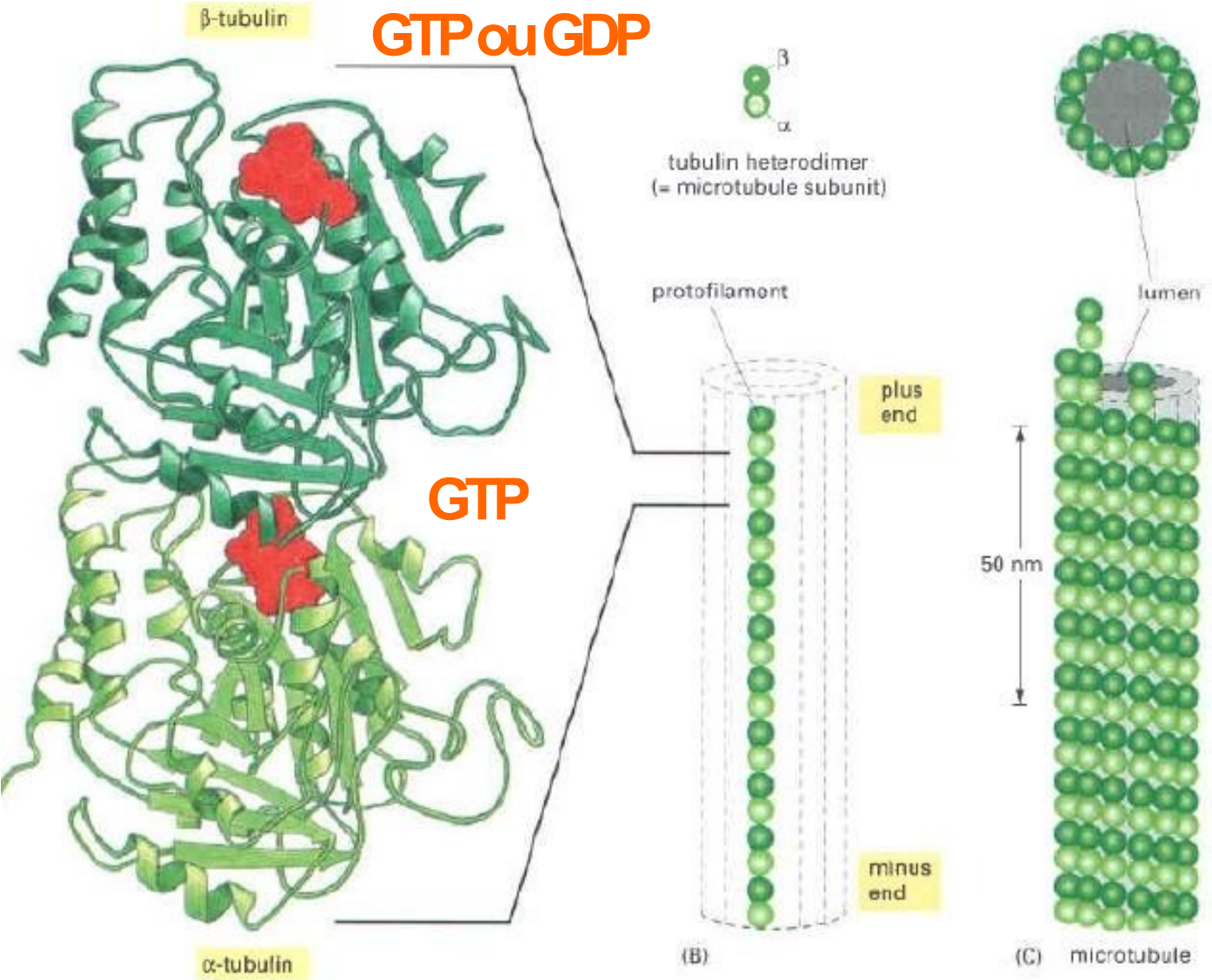
## II-RÔLES DU CYTOSQUELETTE



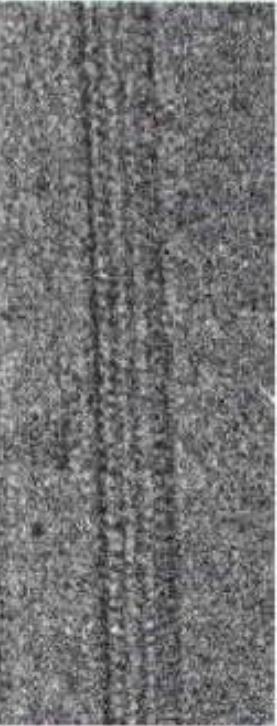
# **A/ Les microtubules de tubulines: Rôles au cours de la Mitose**

# Les microtubules

A RETENIR !

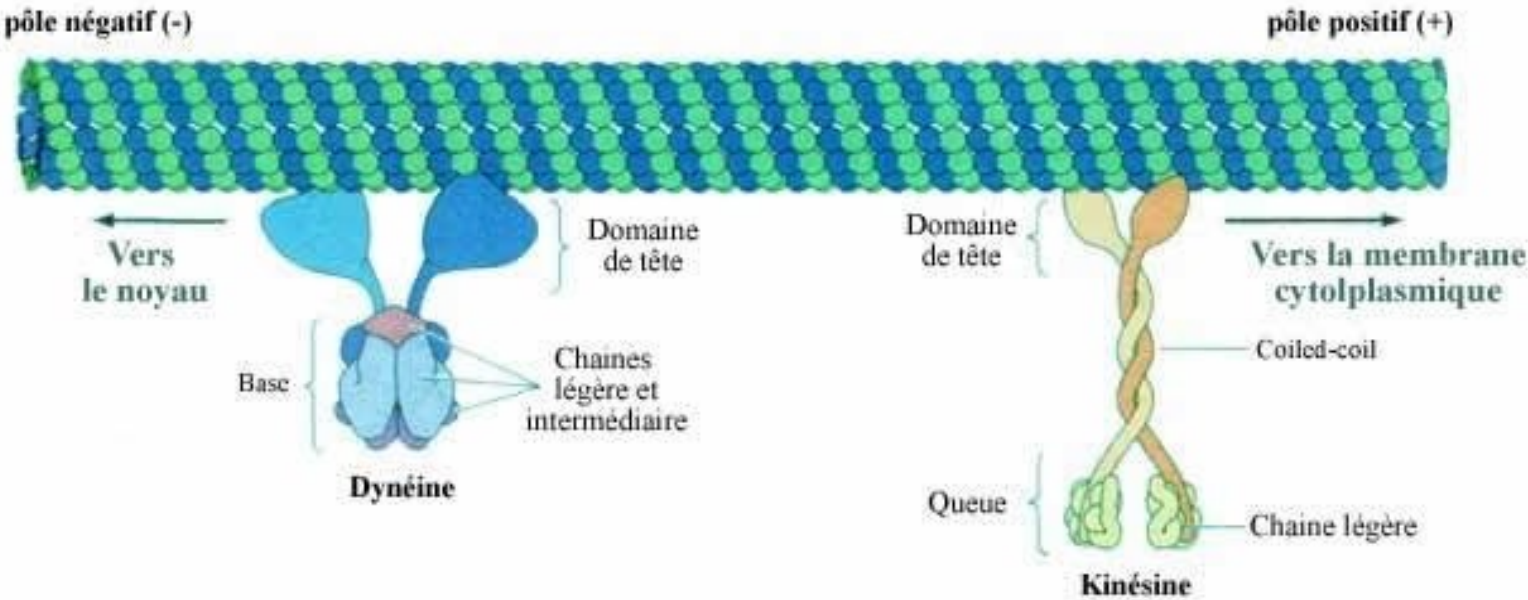


(Ei) 10 nm



(D) 50 nm

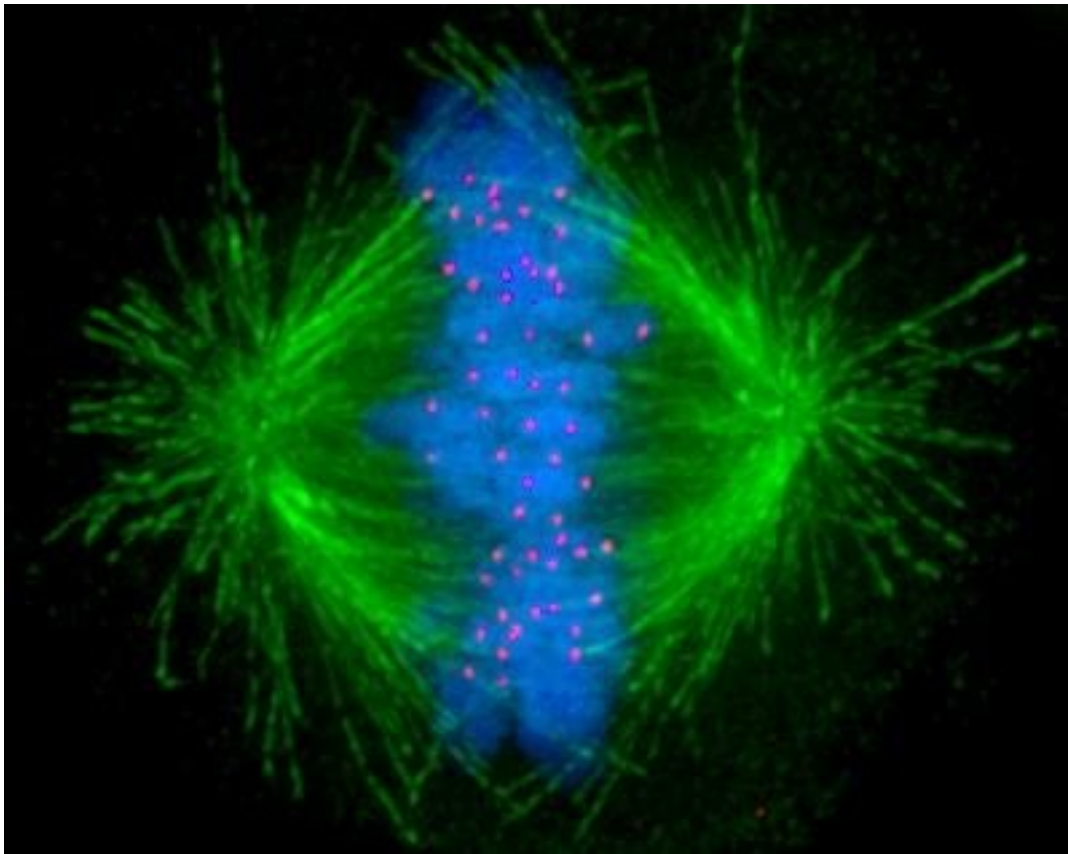
# Les kinésines et les dynéines





# Organisation des microtubules au cours de la mitose

## . Fuseau mitotique

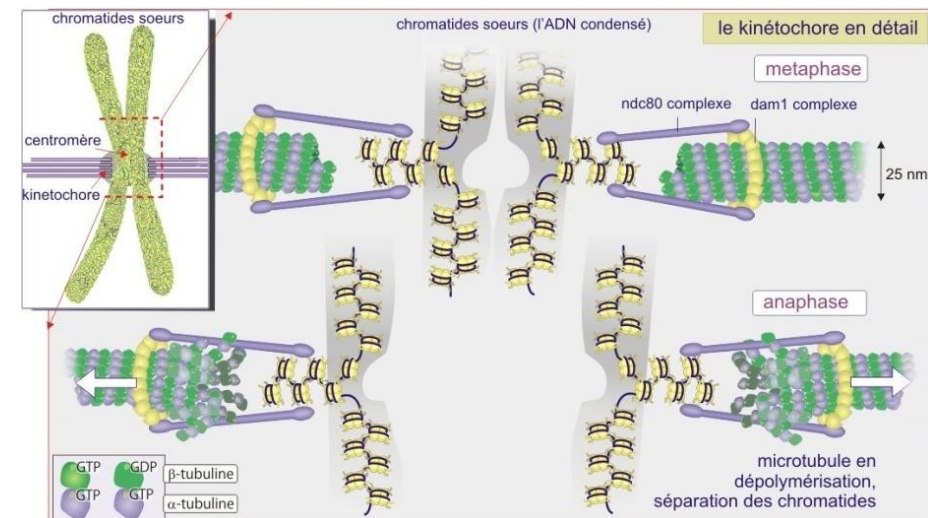


Immunofluorescence:

Vert: tubuline  $\oplus$

Rose: kinétochores

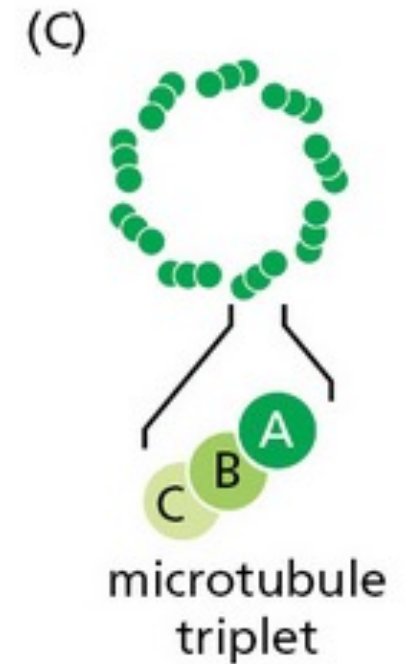
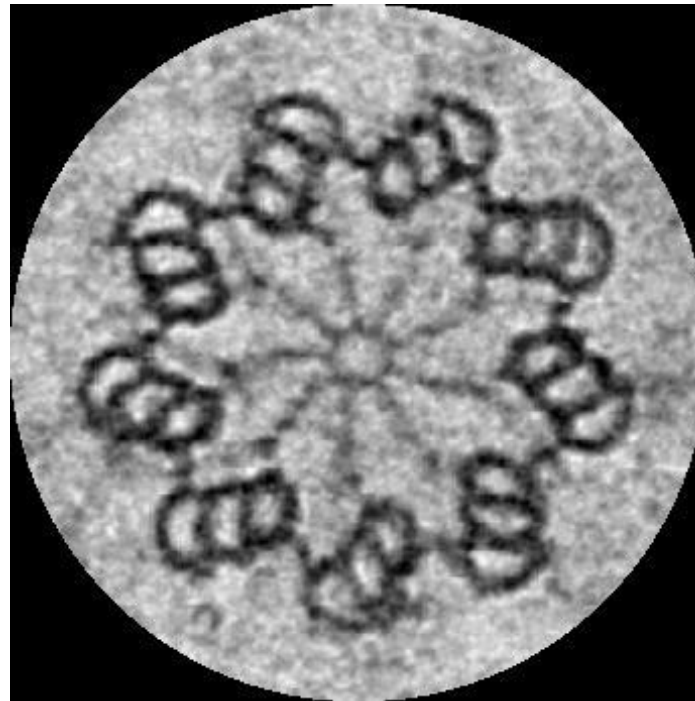
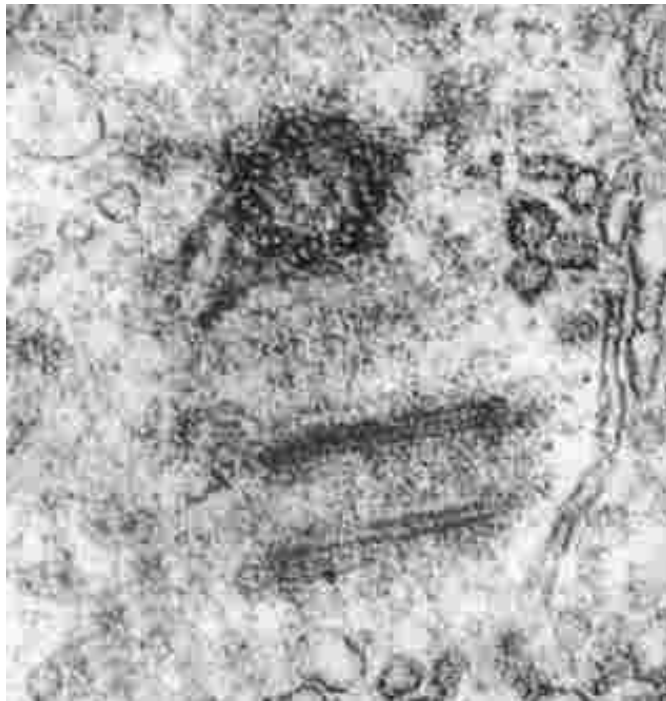
Bleu: chromosomes



# Organisation des centrosomes

A RETENIR !

. Morphogénèse cellulaire: microtubules de la cellule animale



Centrosome = 2 centrioles perpendiculaires  
+ matériel péricentriolaire

# Rôle tubuline $\gamma$ (TuRC)

A RETENIR !

Tovey et al., 2018

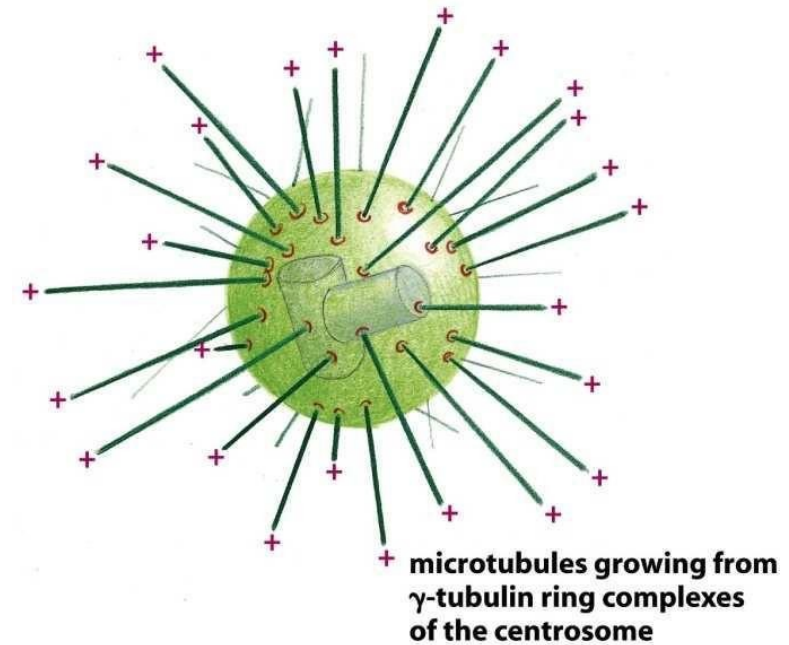
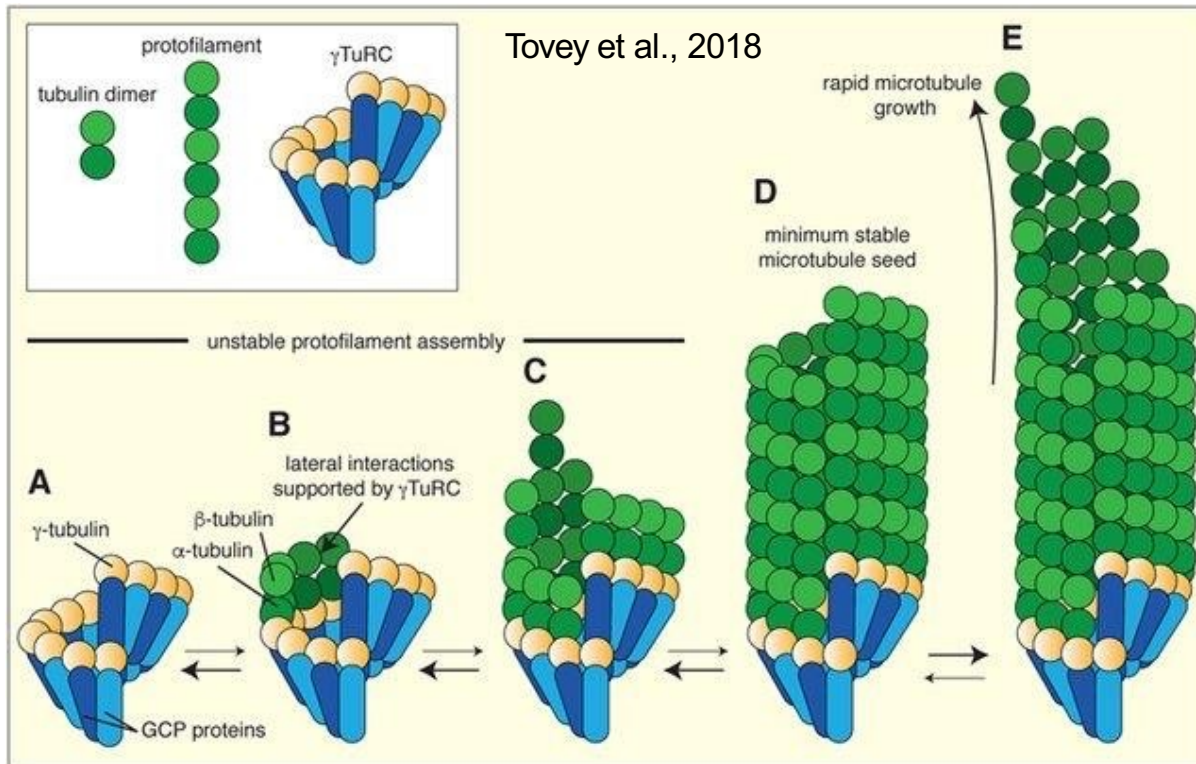
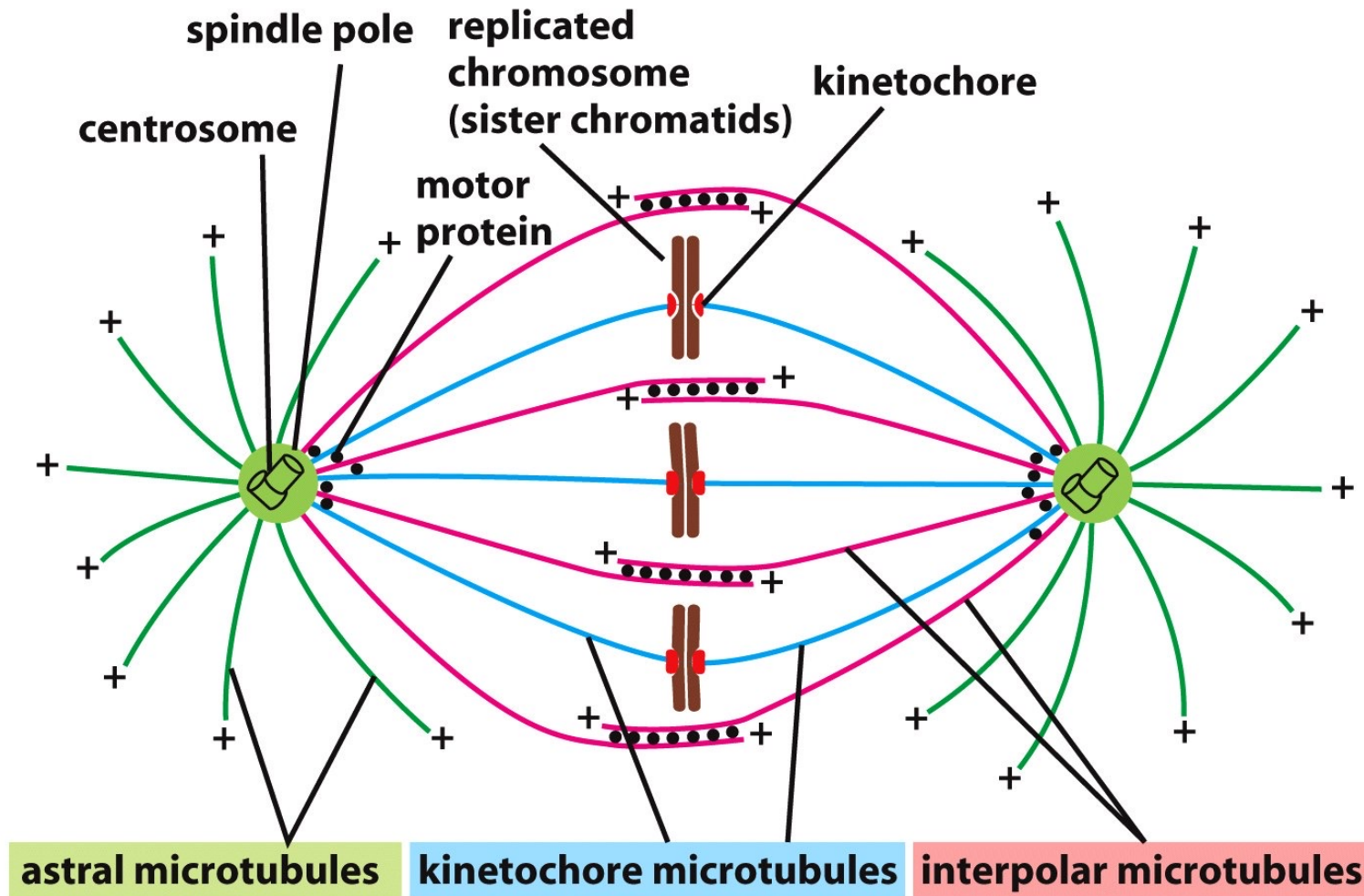


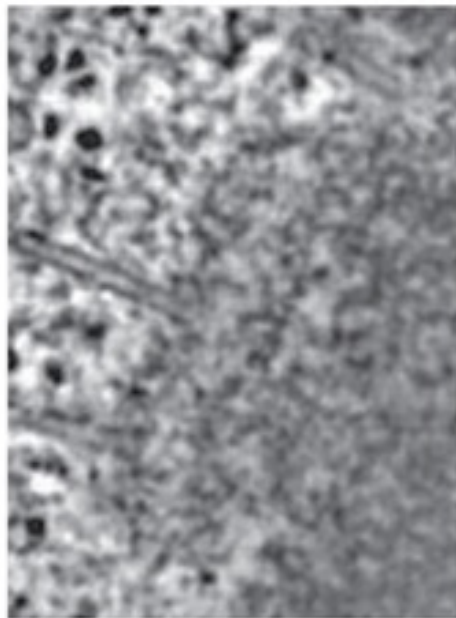
Figure 16-30b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Nucléation puis allongement des protofilaments

# FOCUS: Assemblage du fuseau mitotique

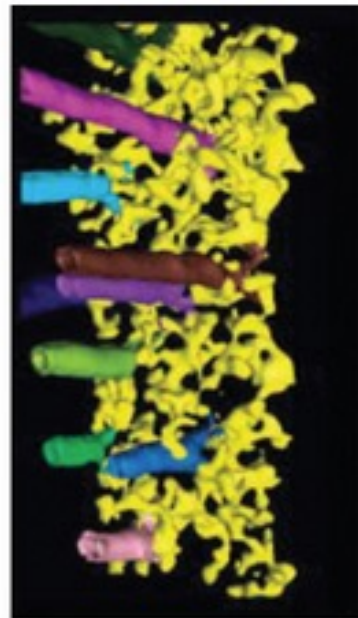


# Attachement des chromosomes au fuseau mitotique

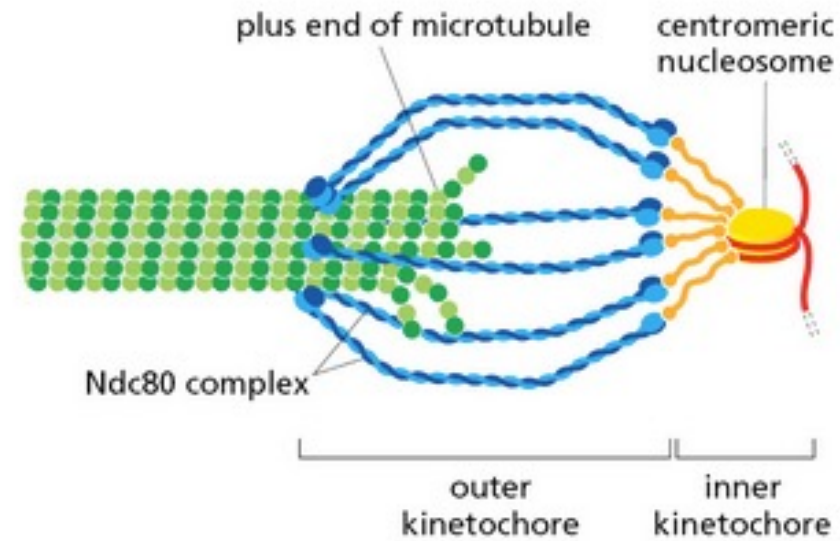


(A)

100 nm



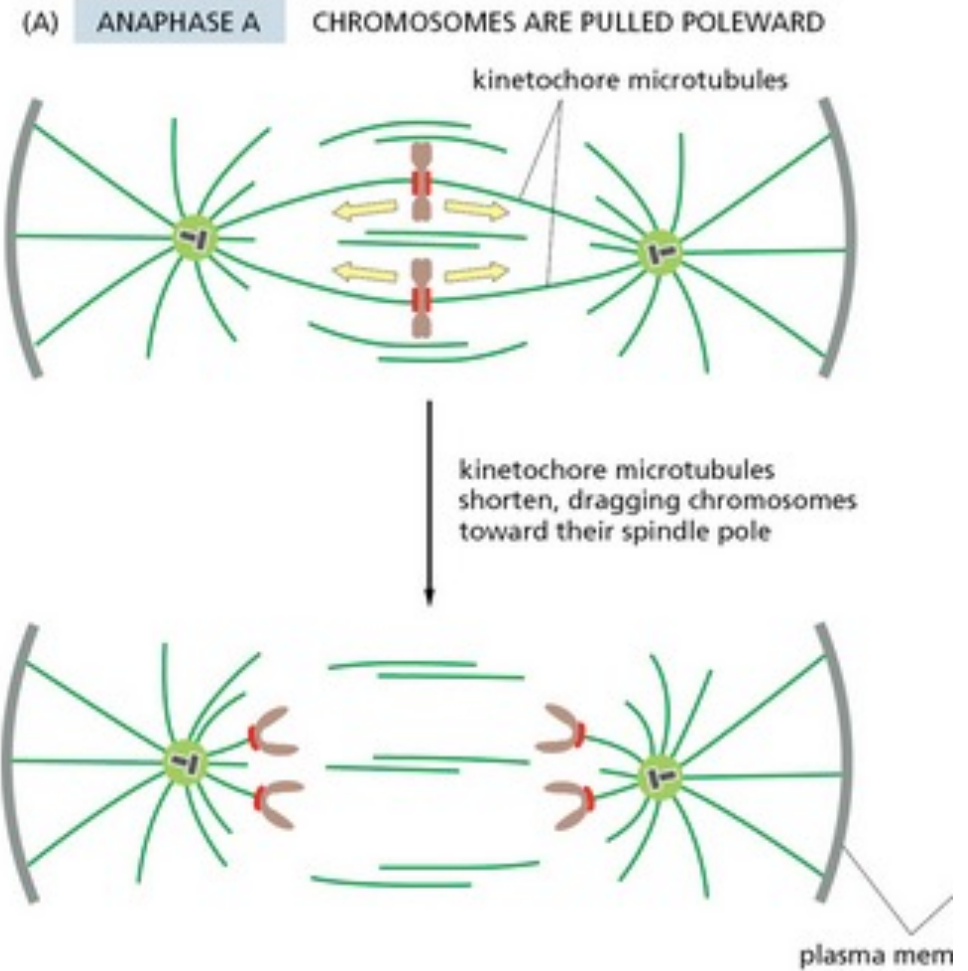
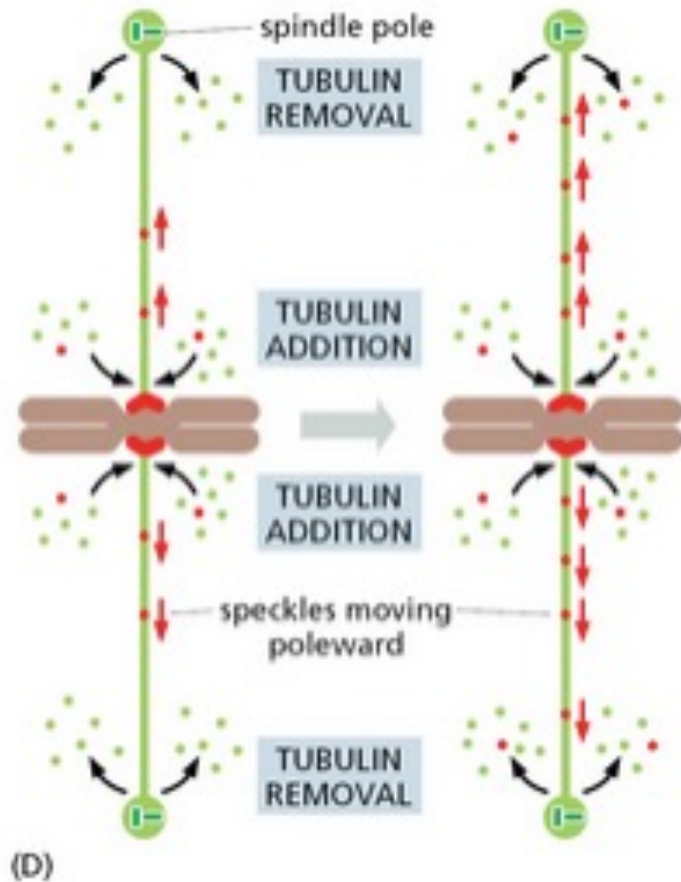
(B)



(C)

# Transition métaphase - anaphase

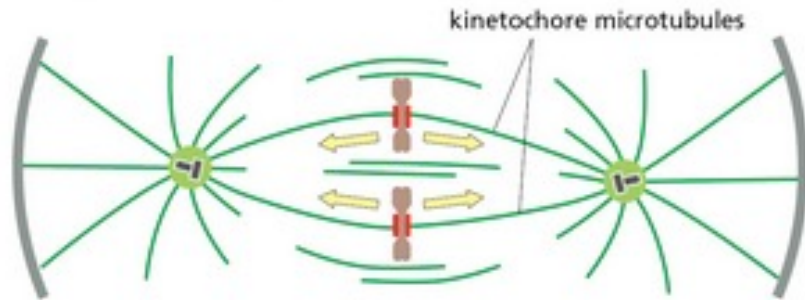
A RETENIR !



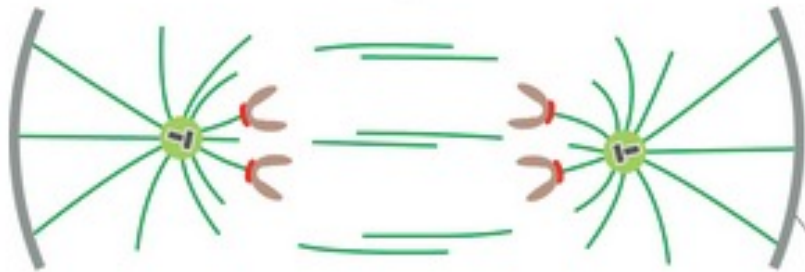
# Anaphase

A RETENIR !

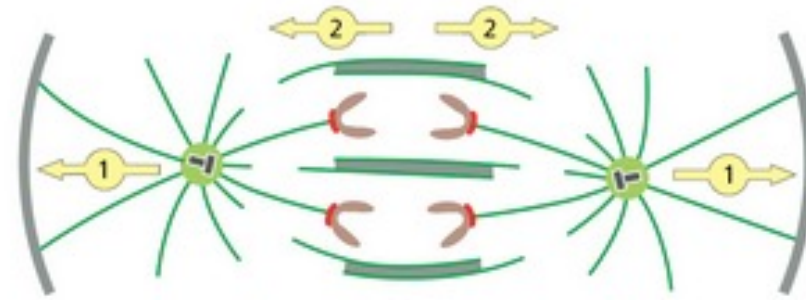
(A) ANAPHASE A CHROMOSOMES ARE PULLED POLEWARD



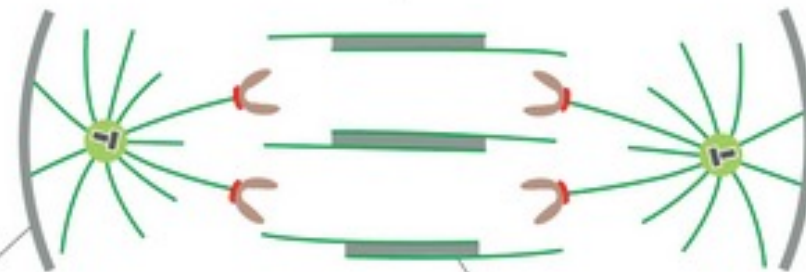
kinetochore microtubules shorten, dragging chromosomes toward their spindle pole



(B) ANAPHASE B POLES ARE PUSHED AND PULLED APART



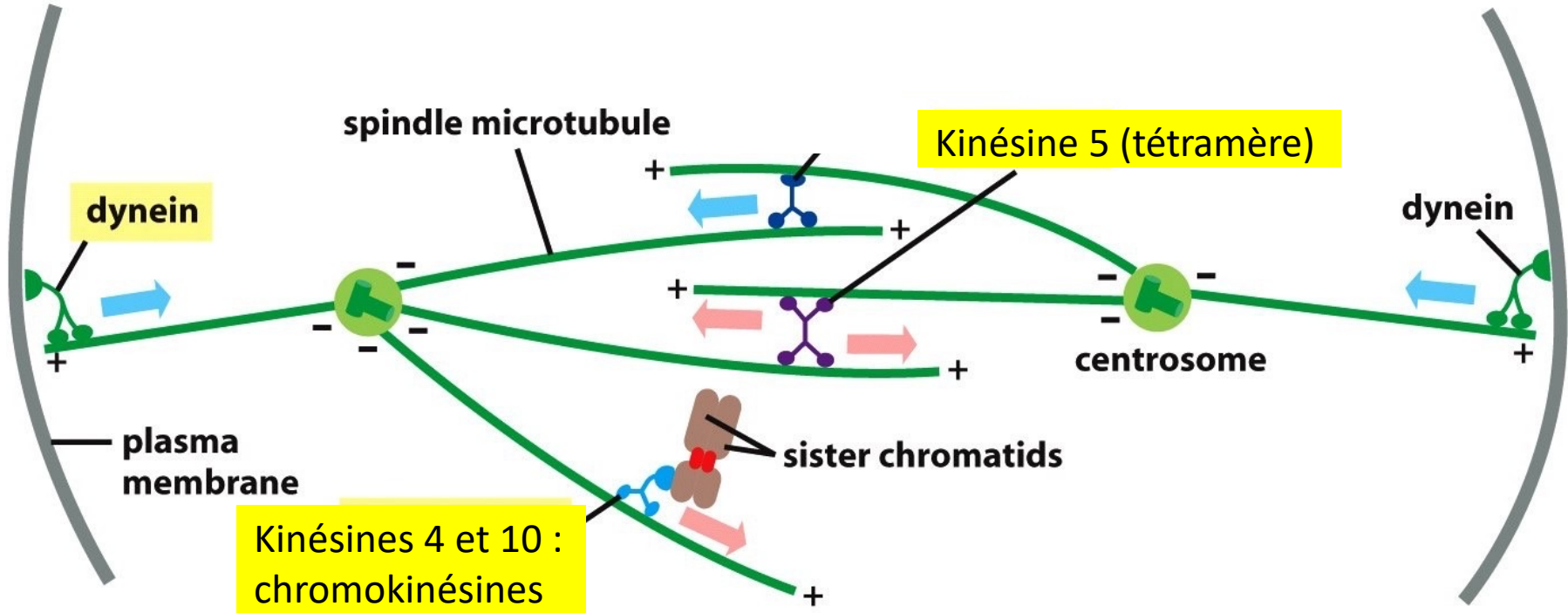
a pulling force at the cell cortex (1) drags the two poles apart; a sliding force between antiparallel microtubules at the spindle center (2) pushes the poles apart



plasma membrane

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

# Kinésines, dynéines et fuseau mitotique

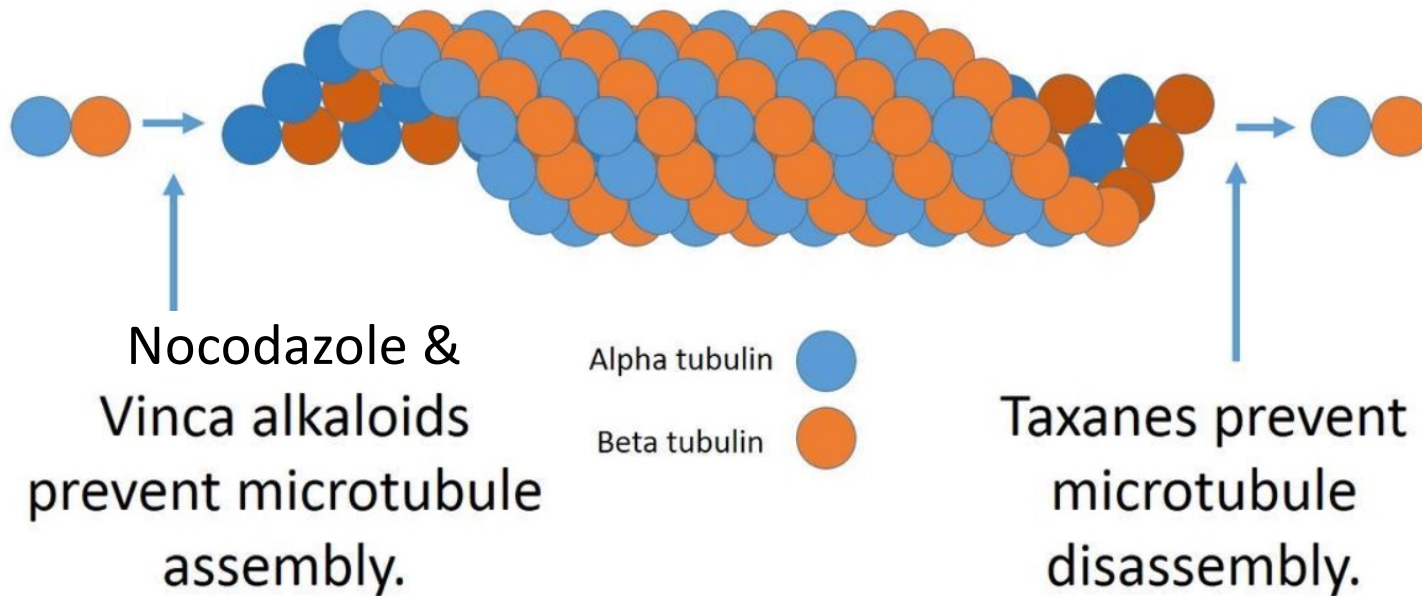


Mise en place du fuseau coordonnée par dynéine et kinésine

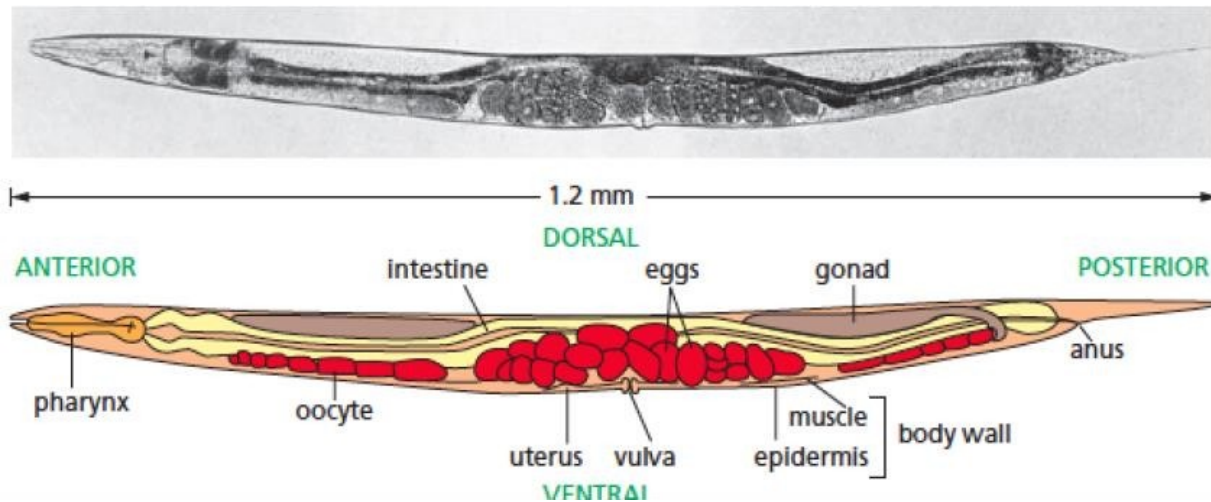
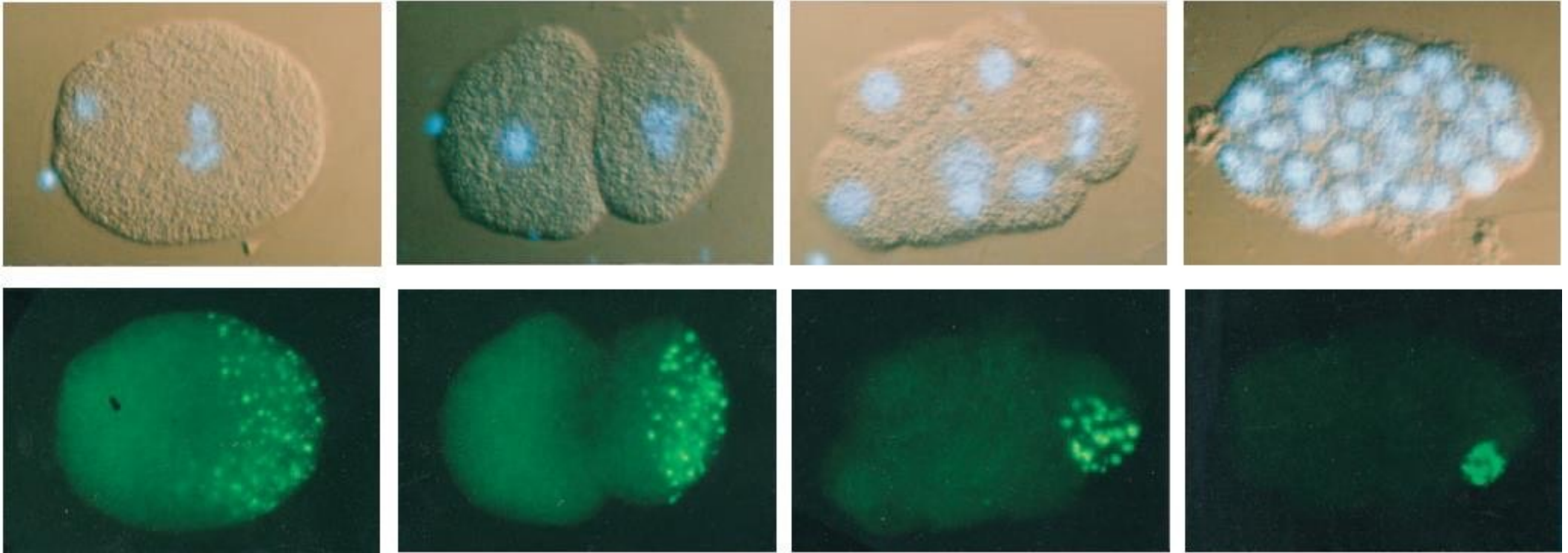


# Des « poisons » du fuseau qui interfèrent avec la dynamique des microtubules sont utilisés comme agents anticancéreux

A RETENIR !



# Orientation du fuseau mitotique, divisions asymétriques et ségrégation de composants cytoplasmiques

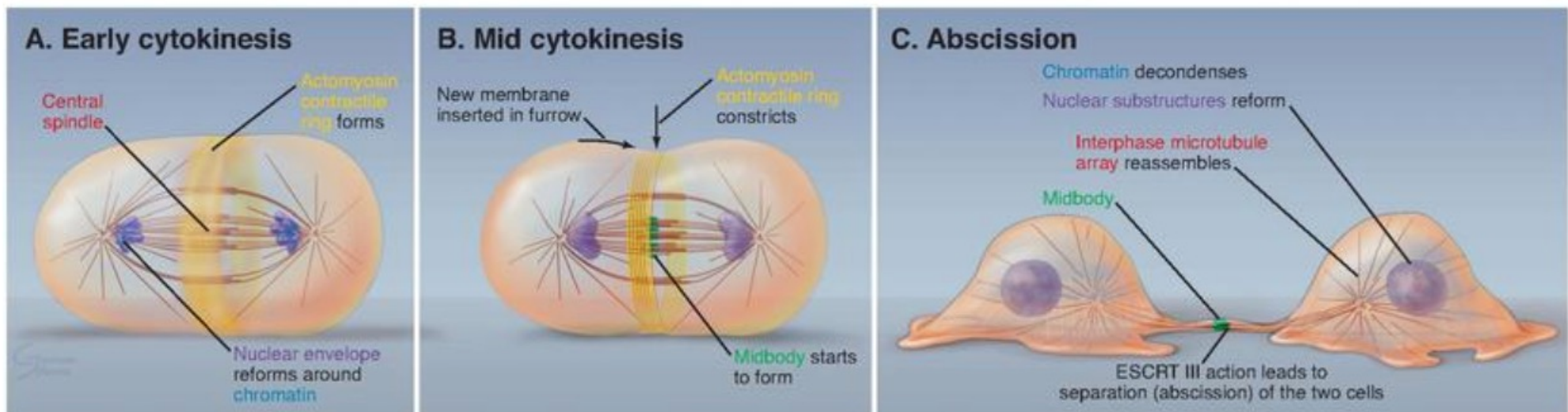


ARN et protéines dans les cellules fondatrices de la lignée germinales

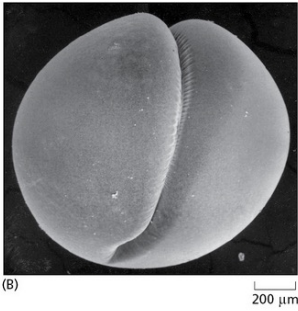
**Caenorhabditis elegans**

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

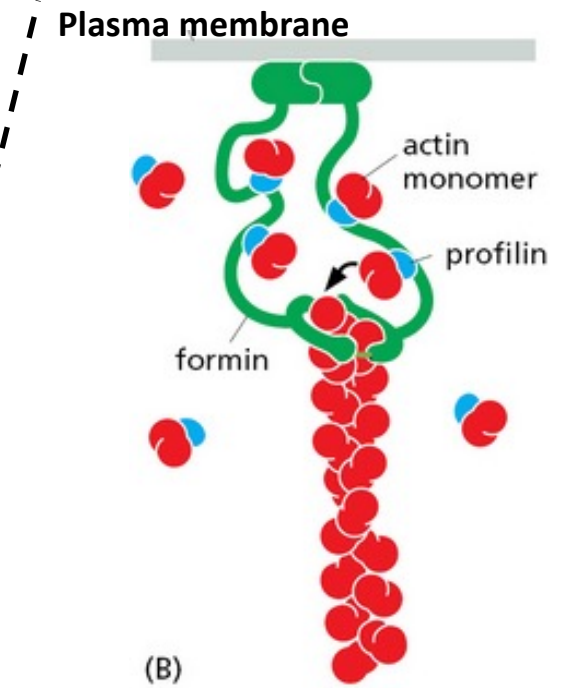
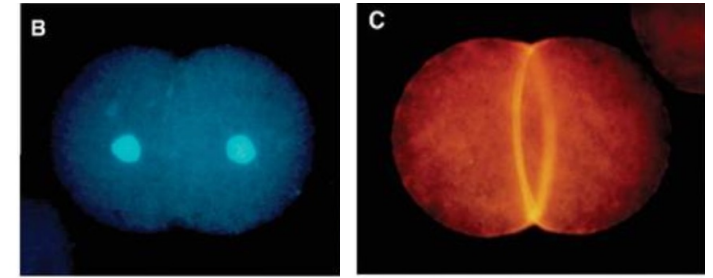
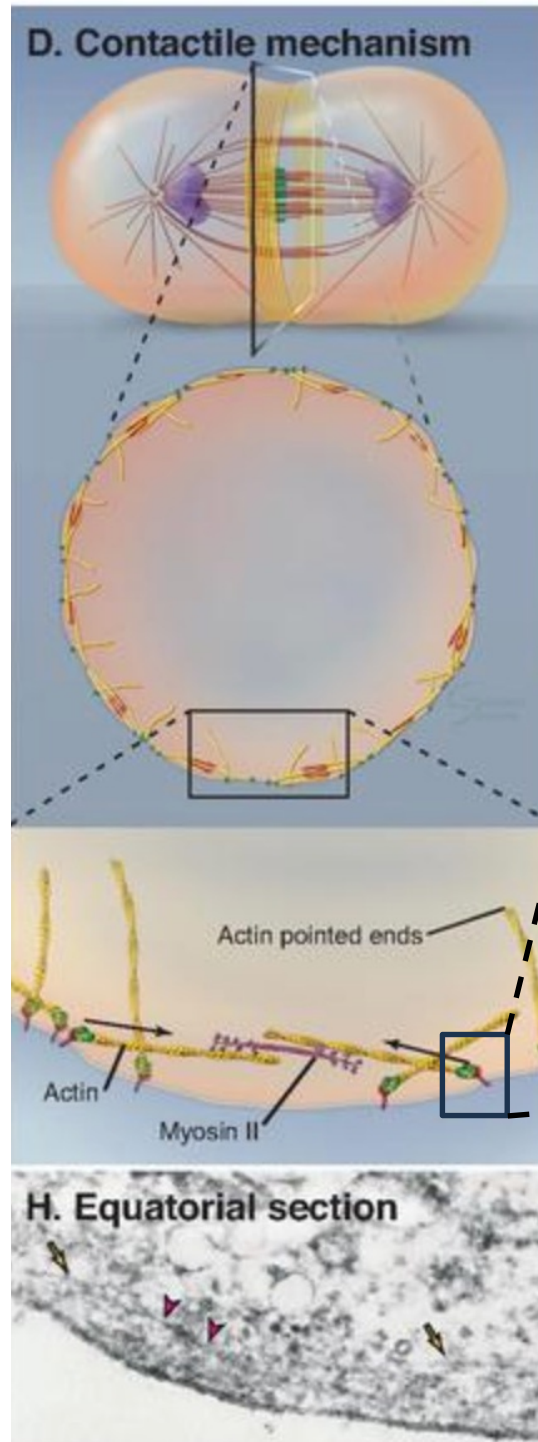
# La cytotodiérèse dépend de la formation d'un anneau contractile d'actomyosine



**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.

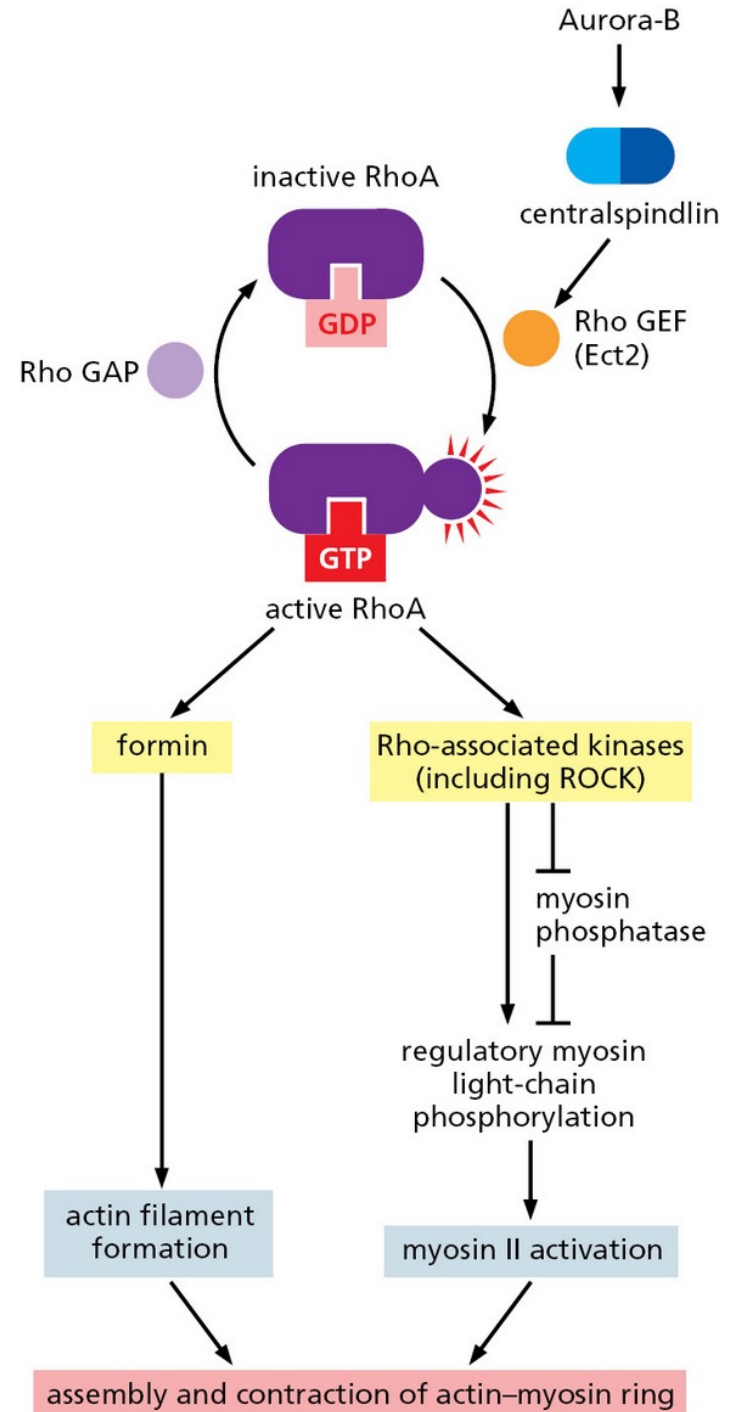


La contraction de l'anneau d'actomyosine pendant la cytotéière dépend de l'action contractile des filaments épais de myosine de type II et de la dynamique d'assemblage et de désassemblage des microfilaments d'actines

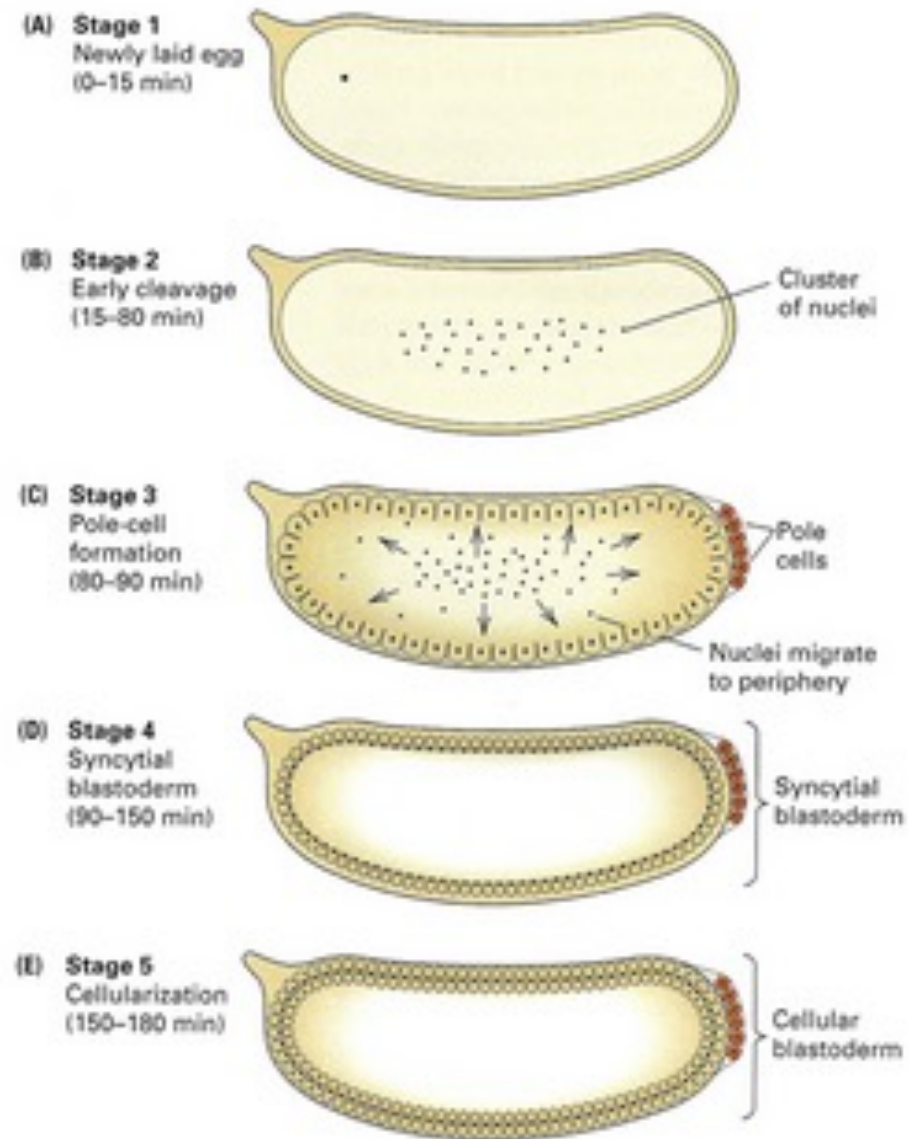


A RETENIR !

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

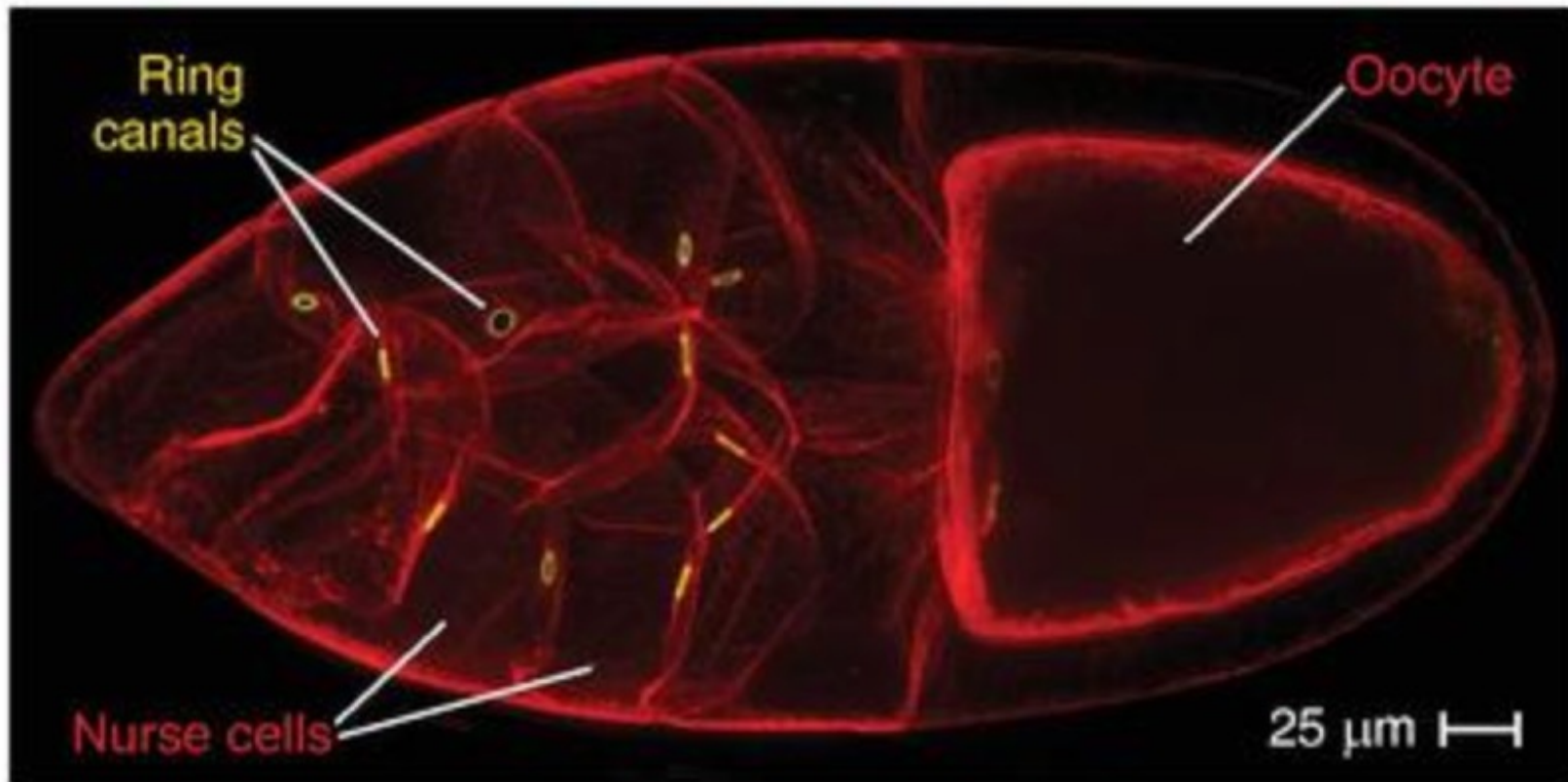


## La mitose peut avoir lieu sans cytotdiérèse!



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

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



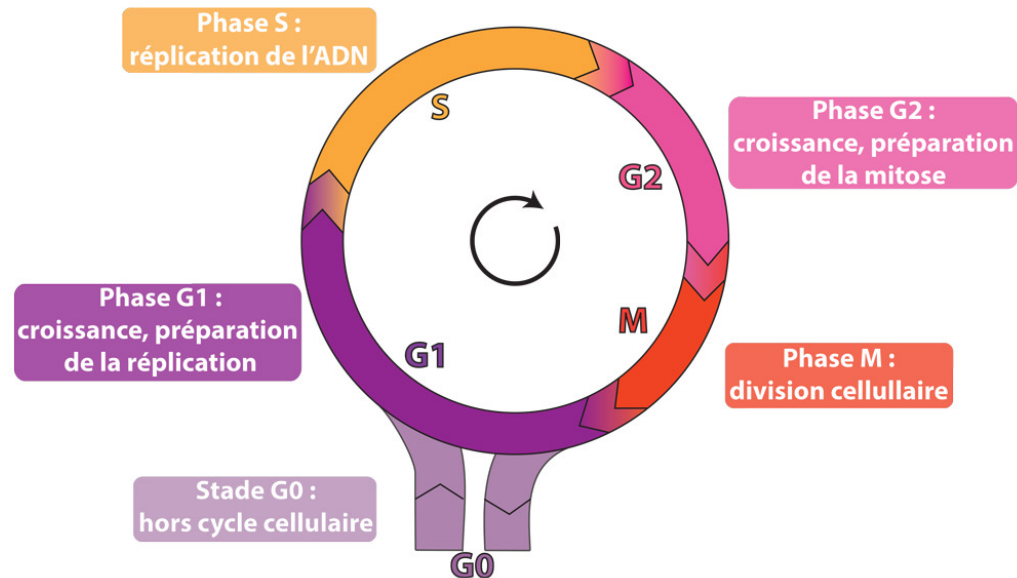


# LA DIVISION CELLULAIRE

## III- REGULATIONS DU CYCLE CELLULAIRE

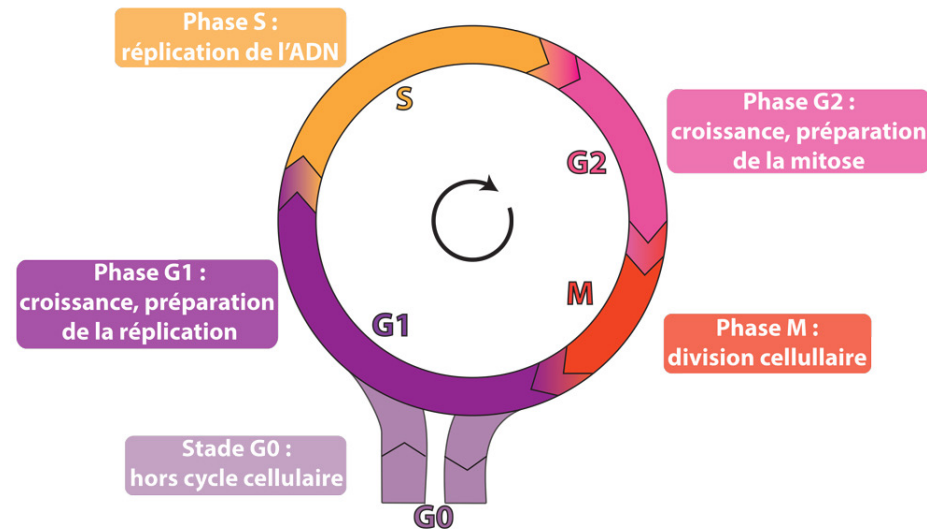


# Enjeux et caractéristiques du système de contrôle du cycle cellulaire



- 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



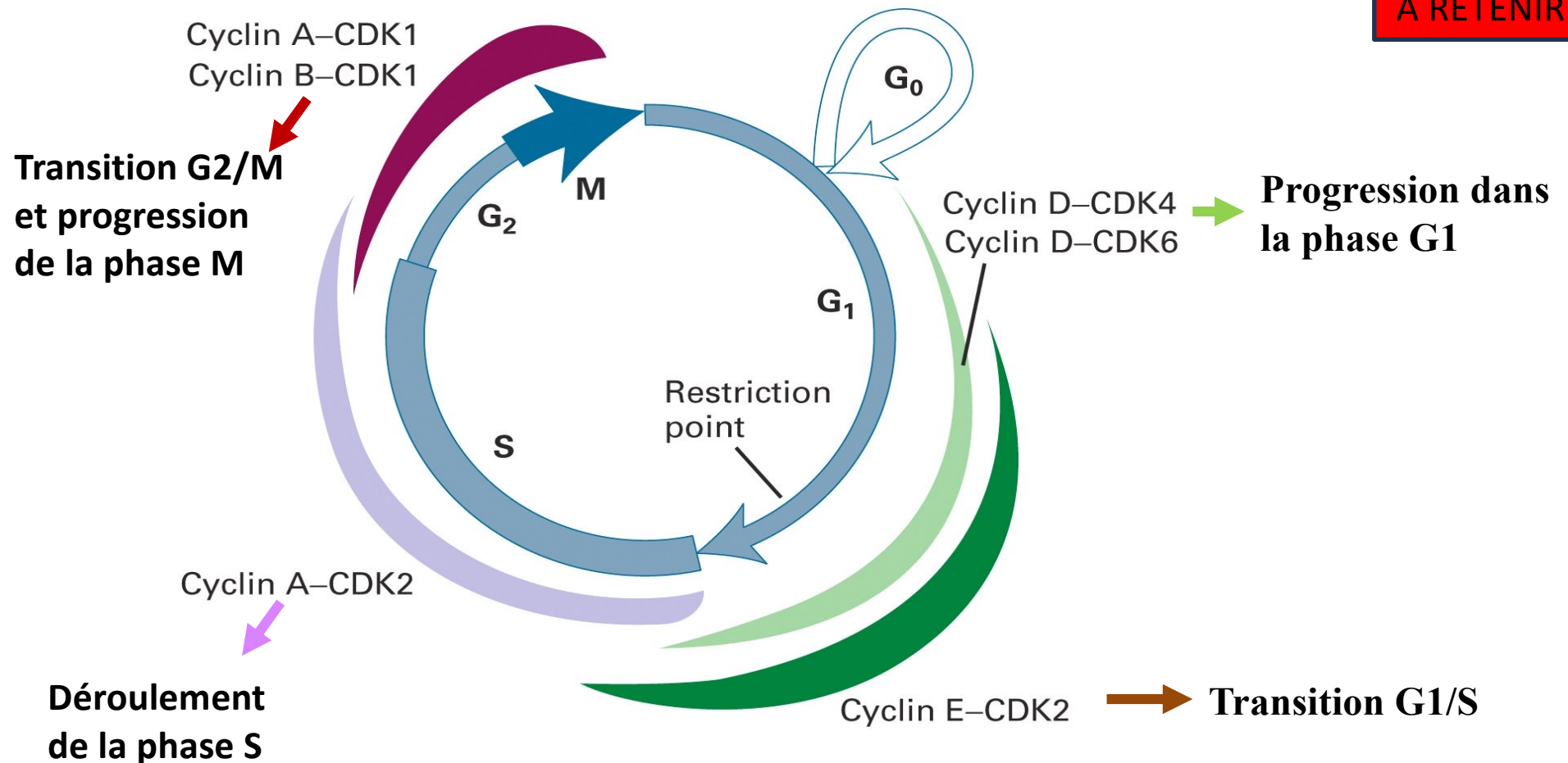
Changement de conformation au niveau de CdK



Fixation du substrat possible

# LES COMPLEXES CYCLINE/CDK

## Les différents couples Cycline-Cdk dans les cellules de mammifères



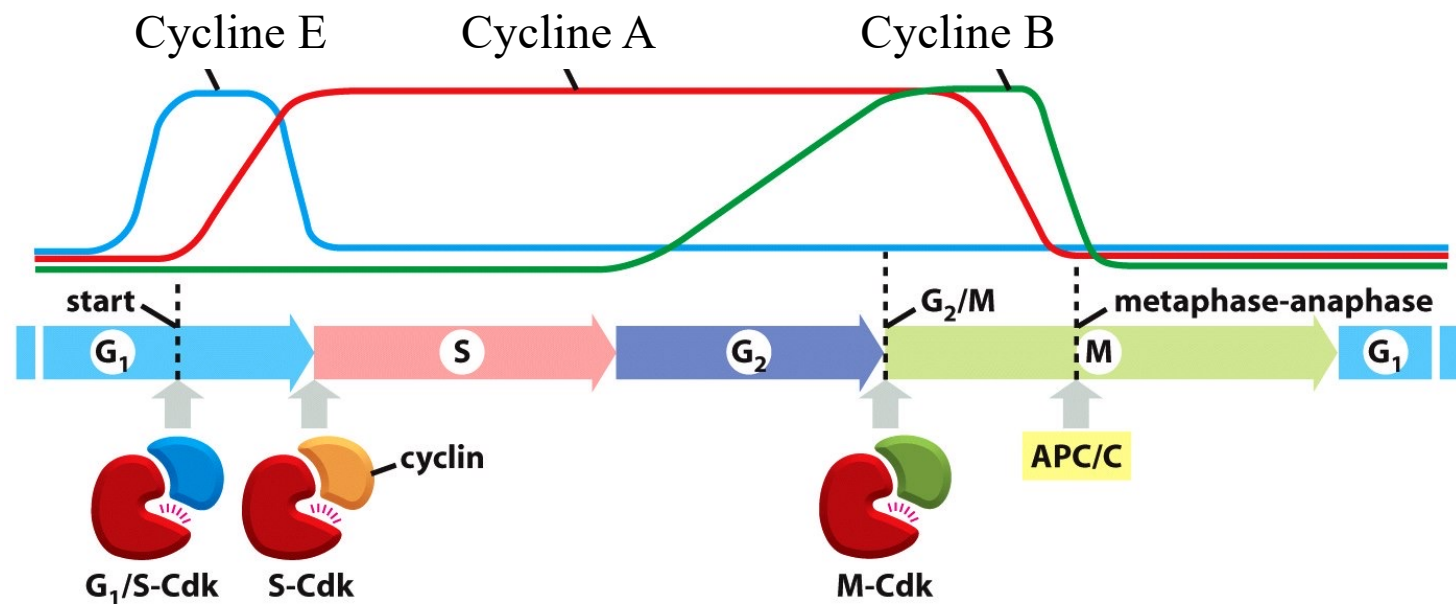
# LES COMPLEXES CYCLINE/CDK

## 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

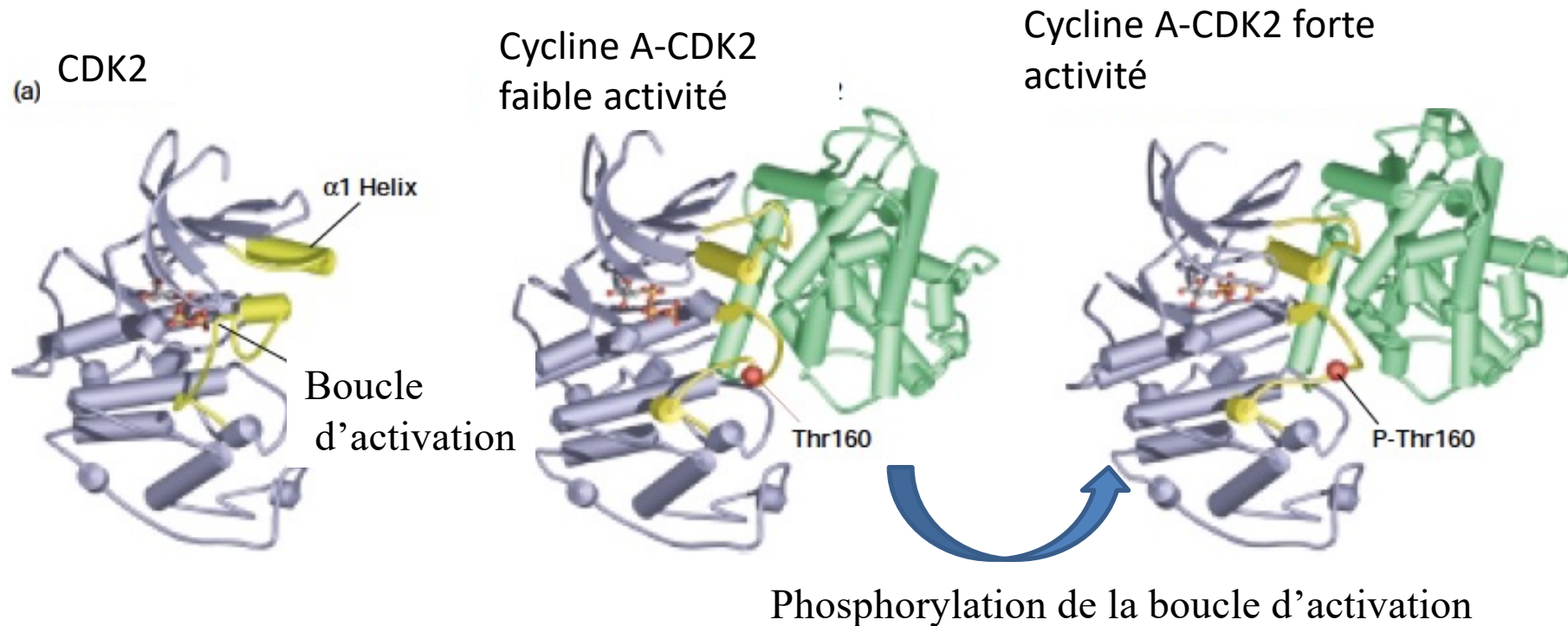


# LES COMPLEXES CYCLINE/CDK

## Contrôle de l'activité des complexes Cycline-CDK

A RETENIR !

### II. Par phosphorylation/déphosphorylation des CDK



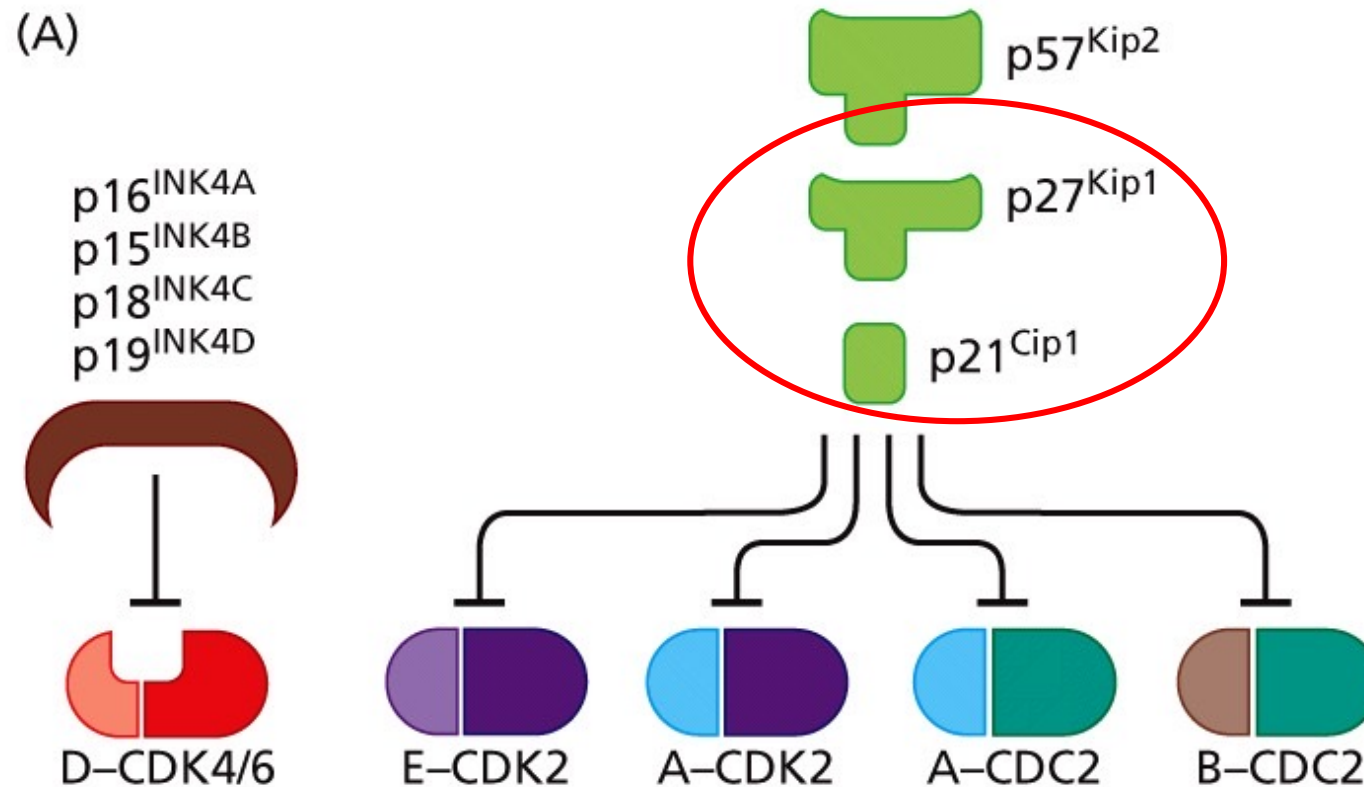
Pour certains complexes Cycline-CDK : contrôles additionnels

# 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

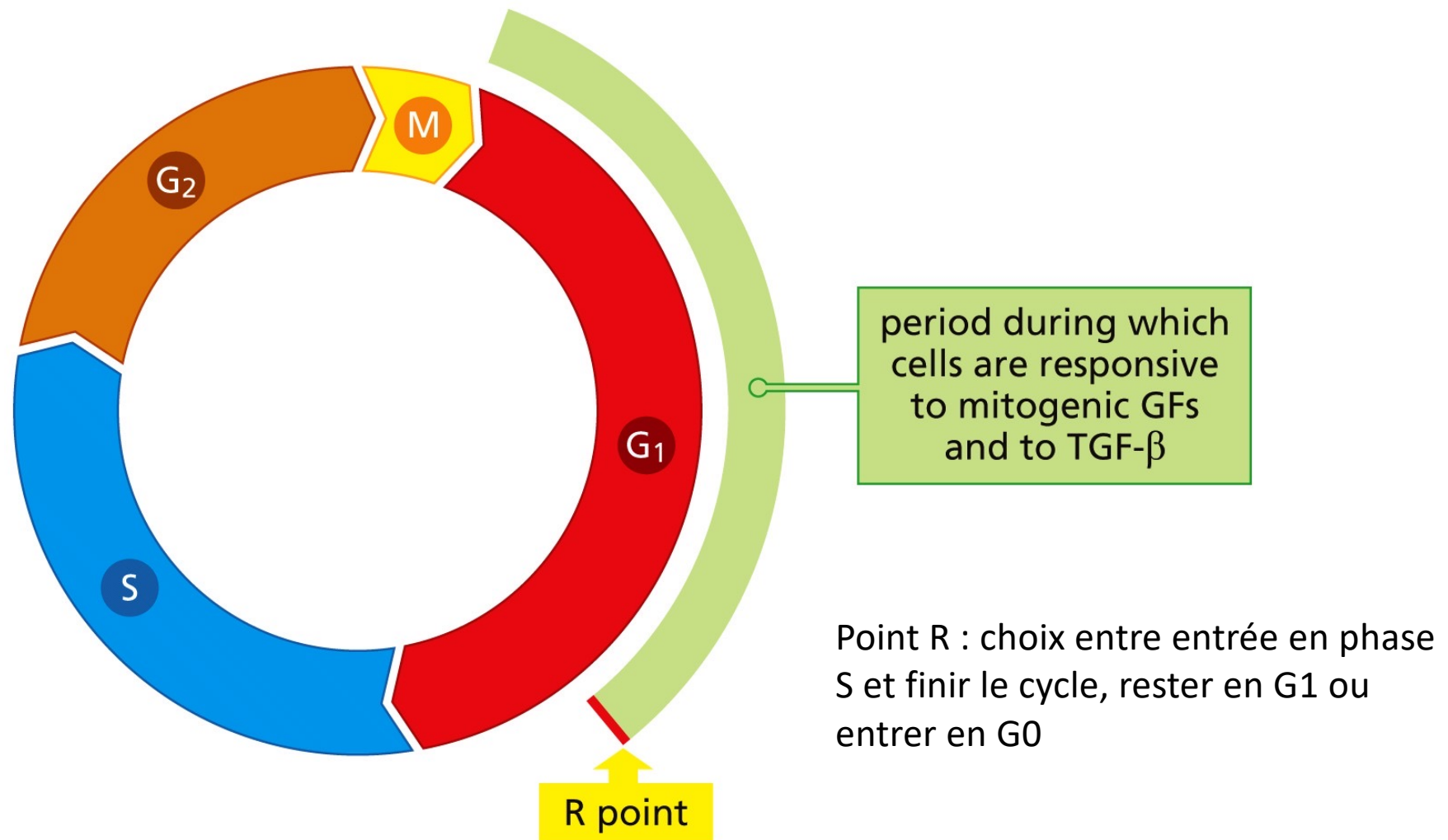
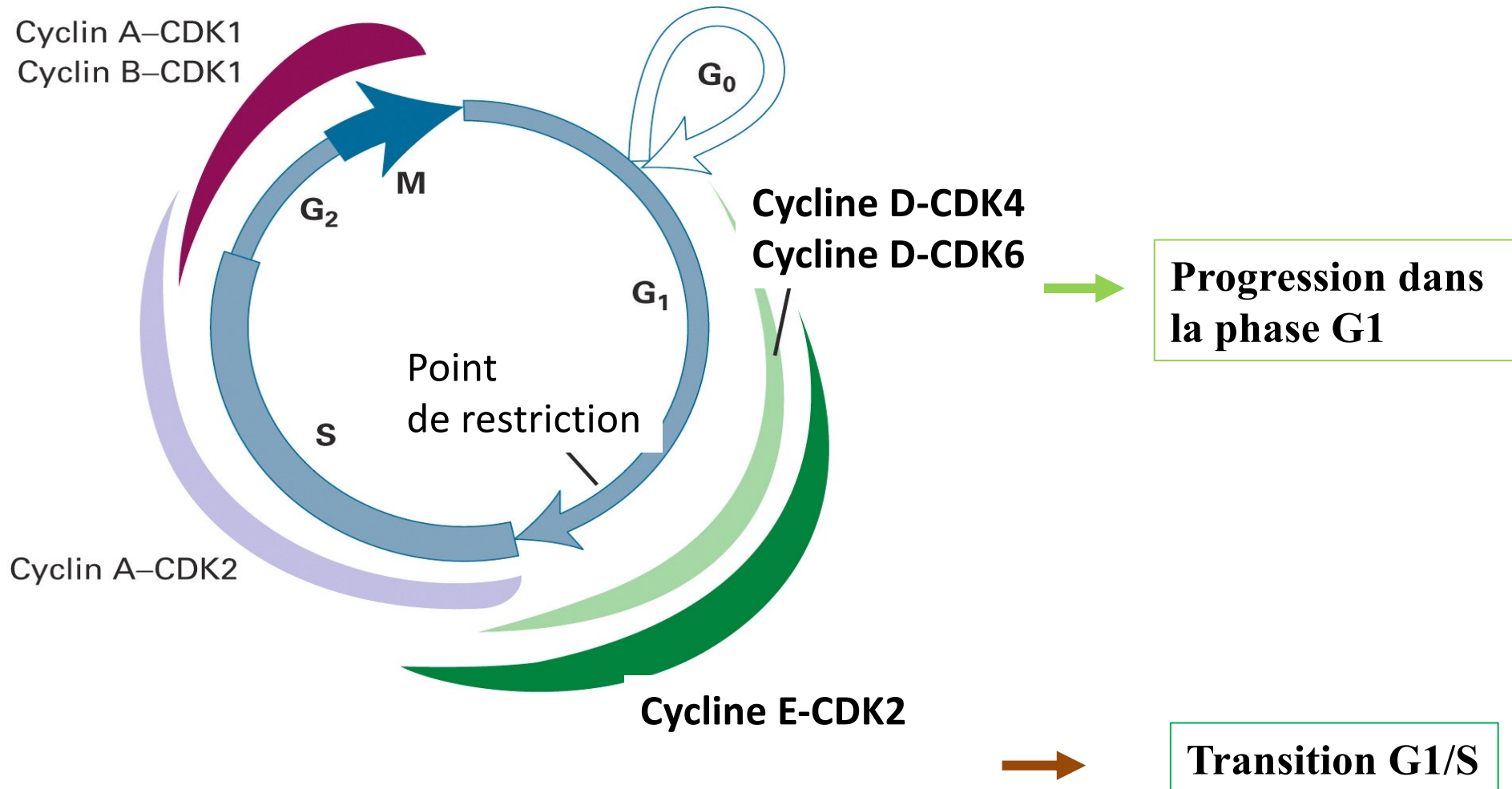


Figure 8.6 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

# 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

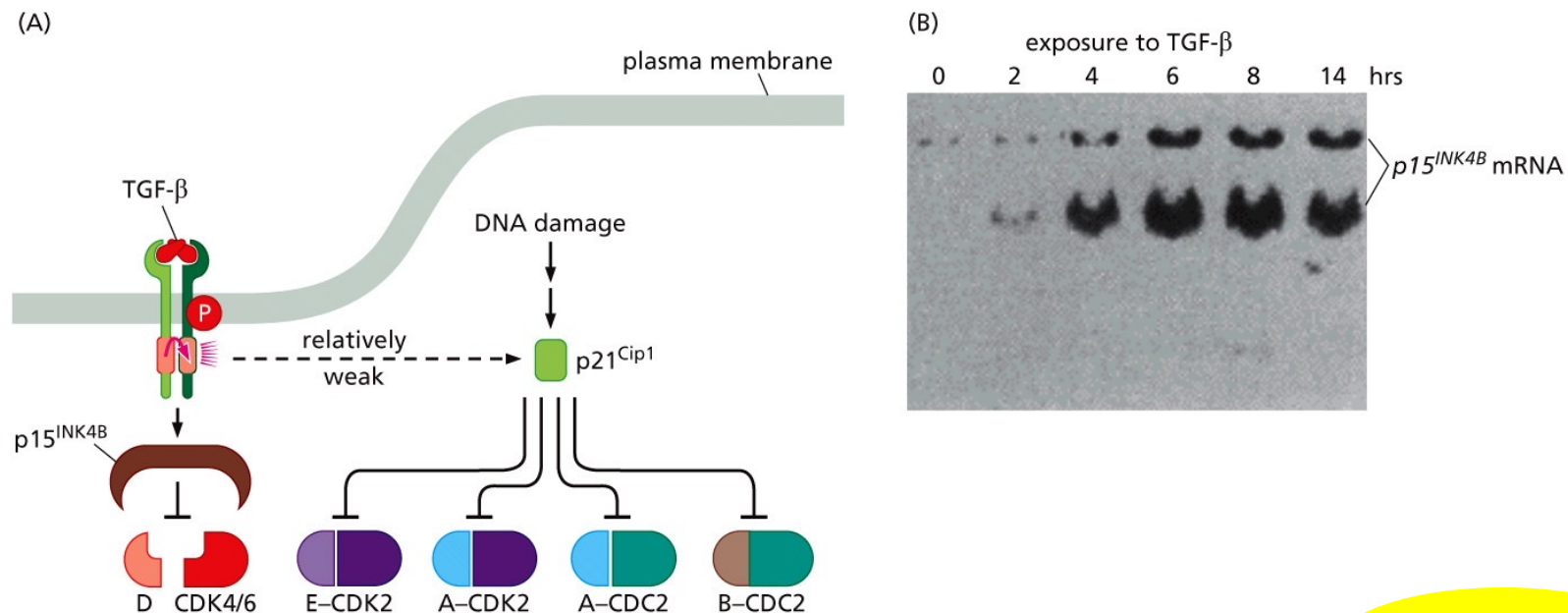


Figure 8.14 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

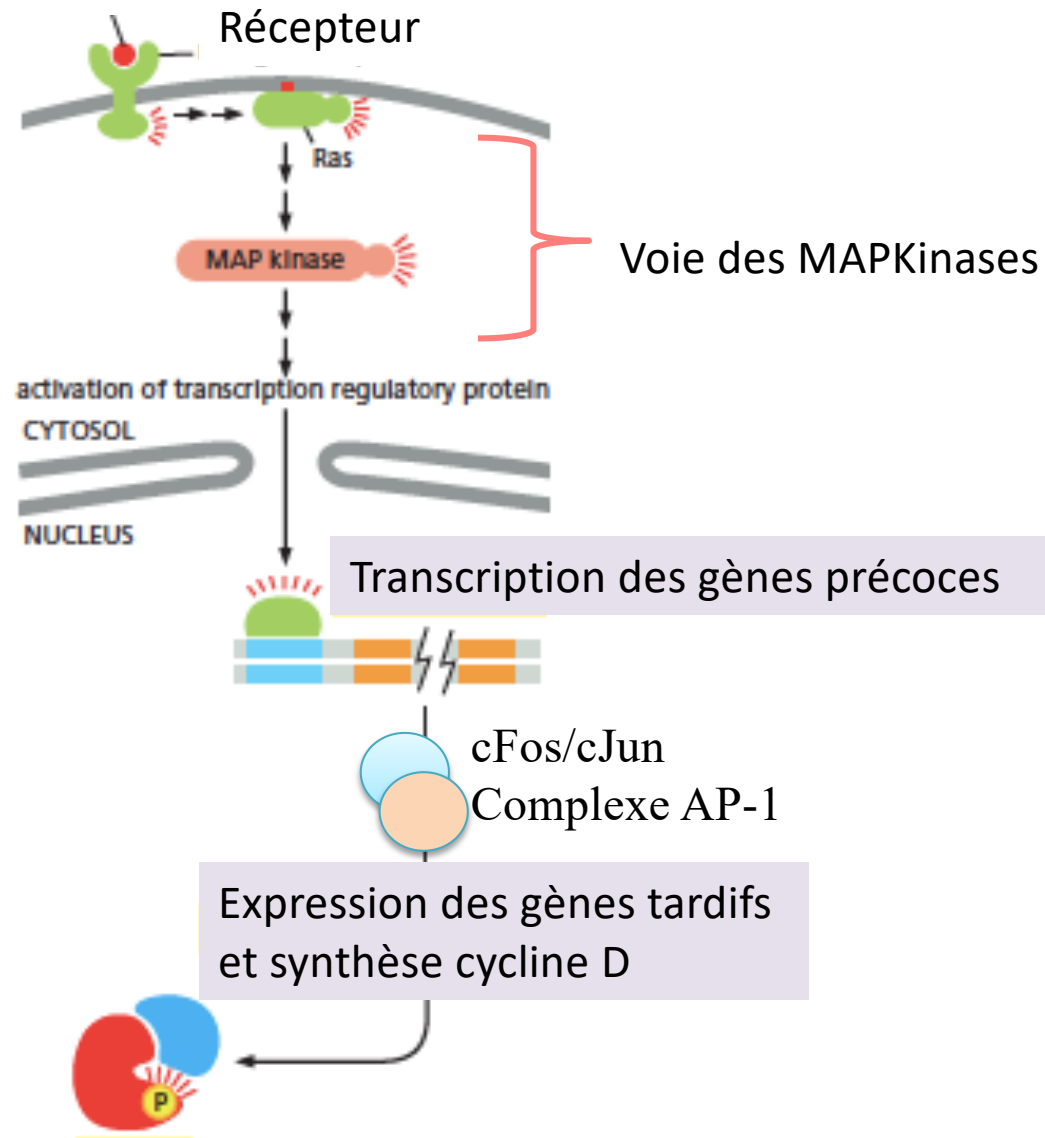
*A retenir !*

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

# PROGRESSION EN G1 ET TRANSITION G1/S

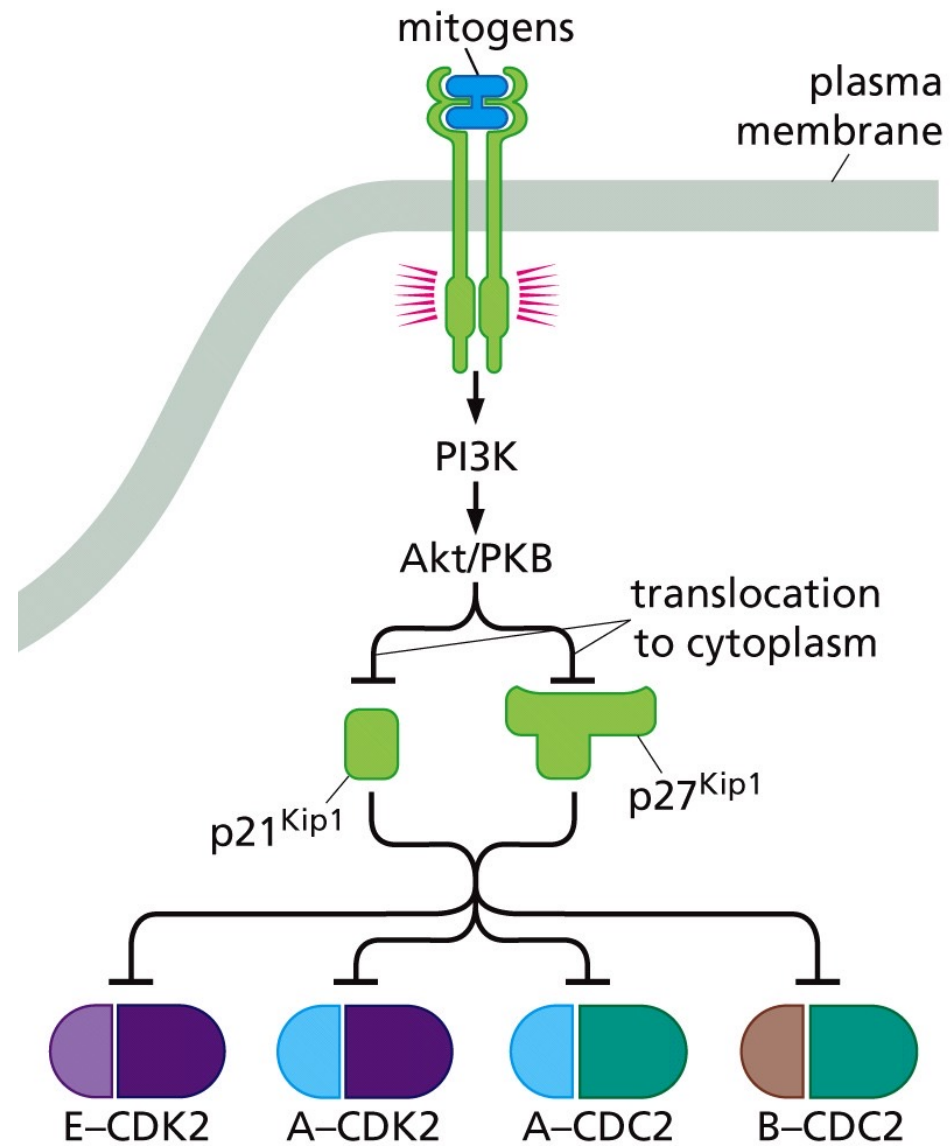
## ❖ Ex: Régulation de l'expression des Cyclines D par les facteurs de croissance

Facteur de croissance



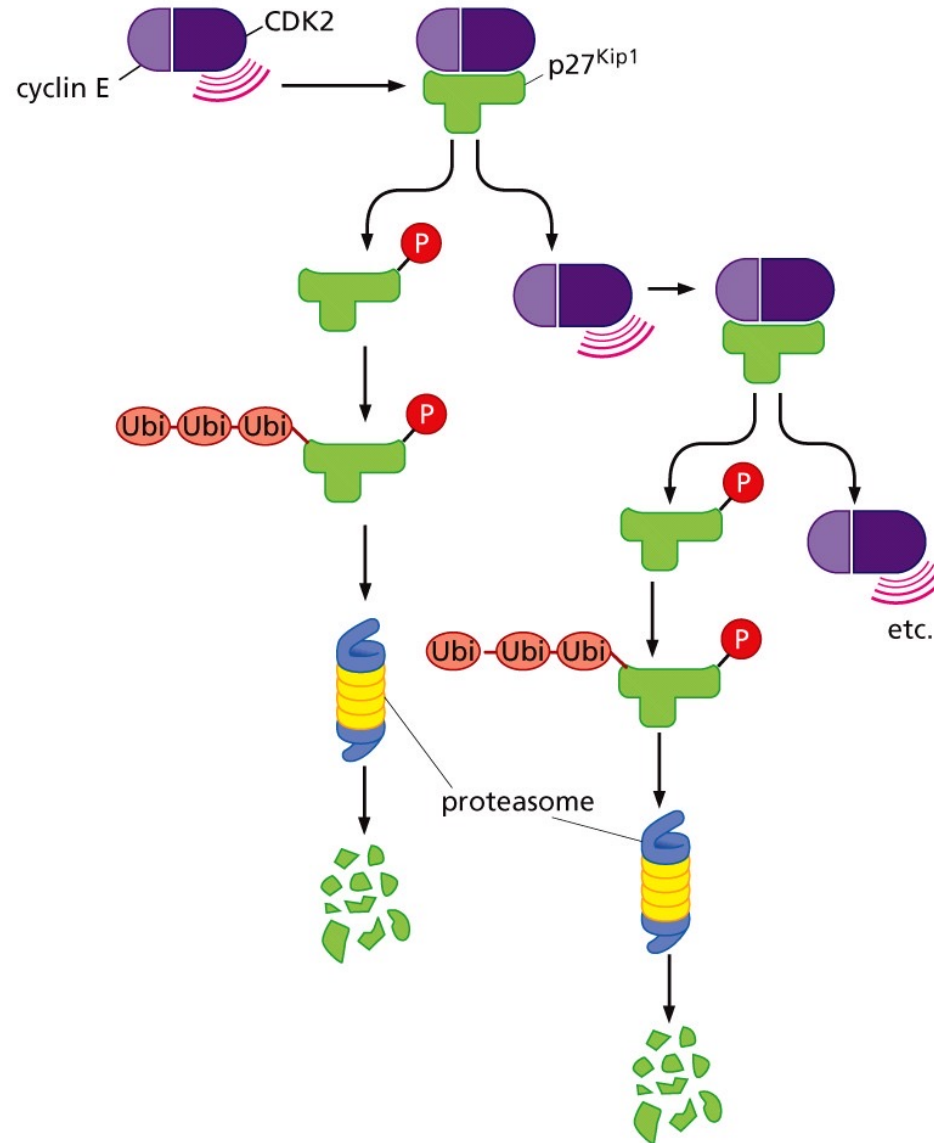
*A retenir !*

# PROGRESSION EN G1 ET TRANSITION G1/S



*A retenir !*

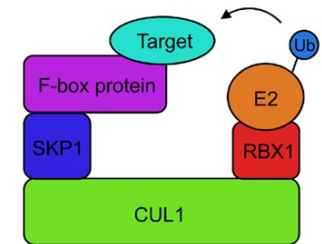
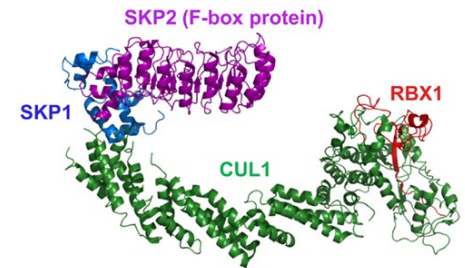
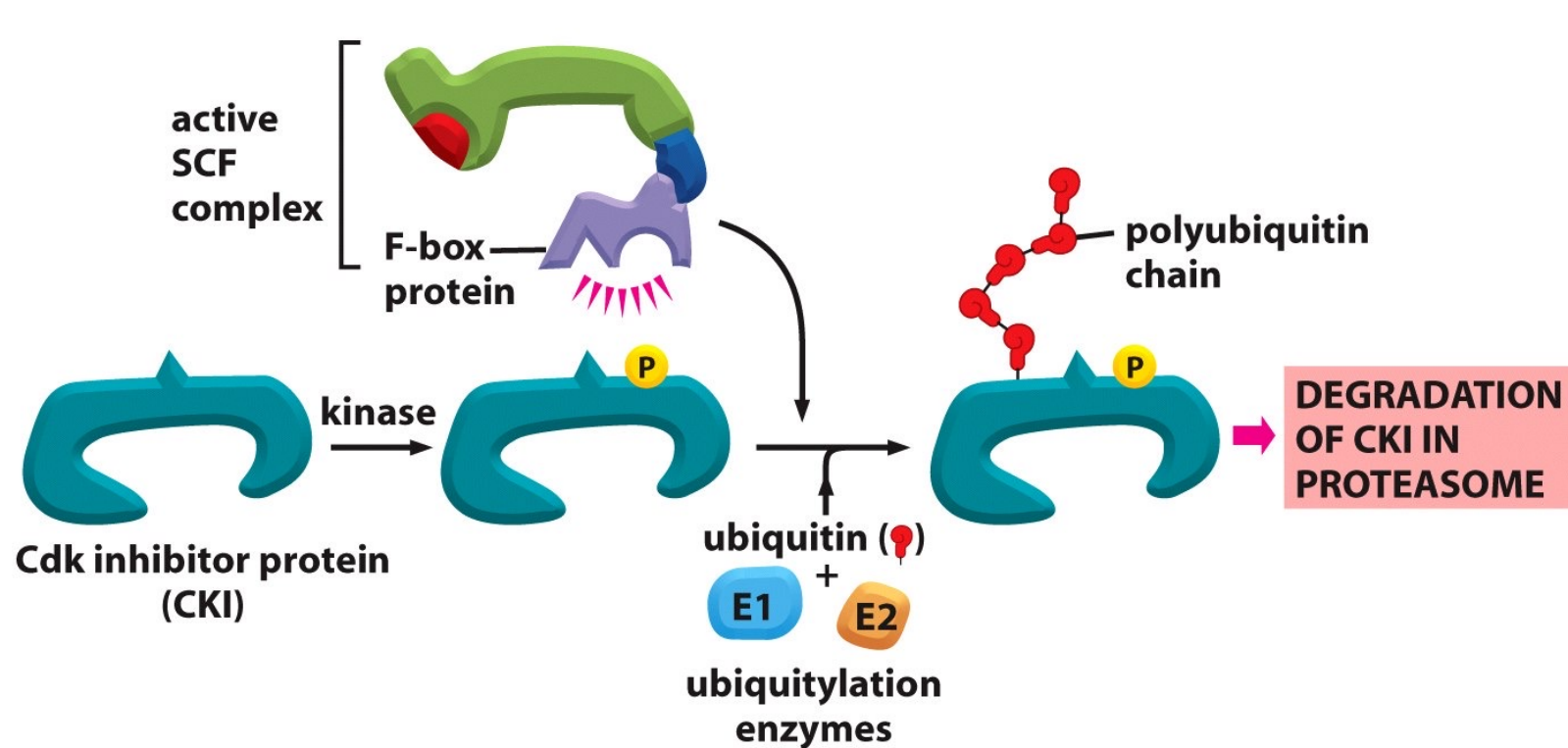
# Phosphorylation de p27kip1 par le complexe Cyclin E/CDK2 : un exemple de boucle d'amplification positive



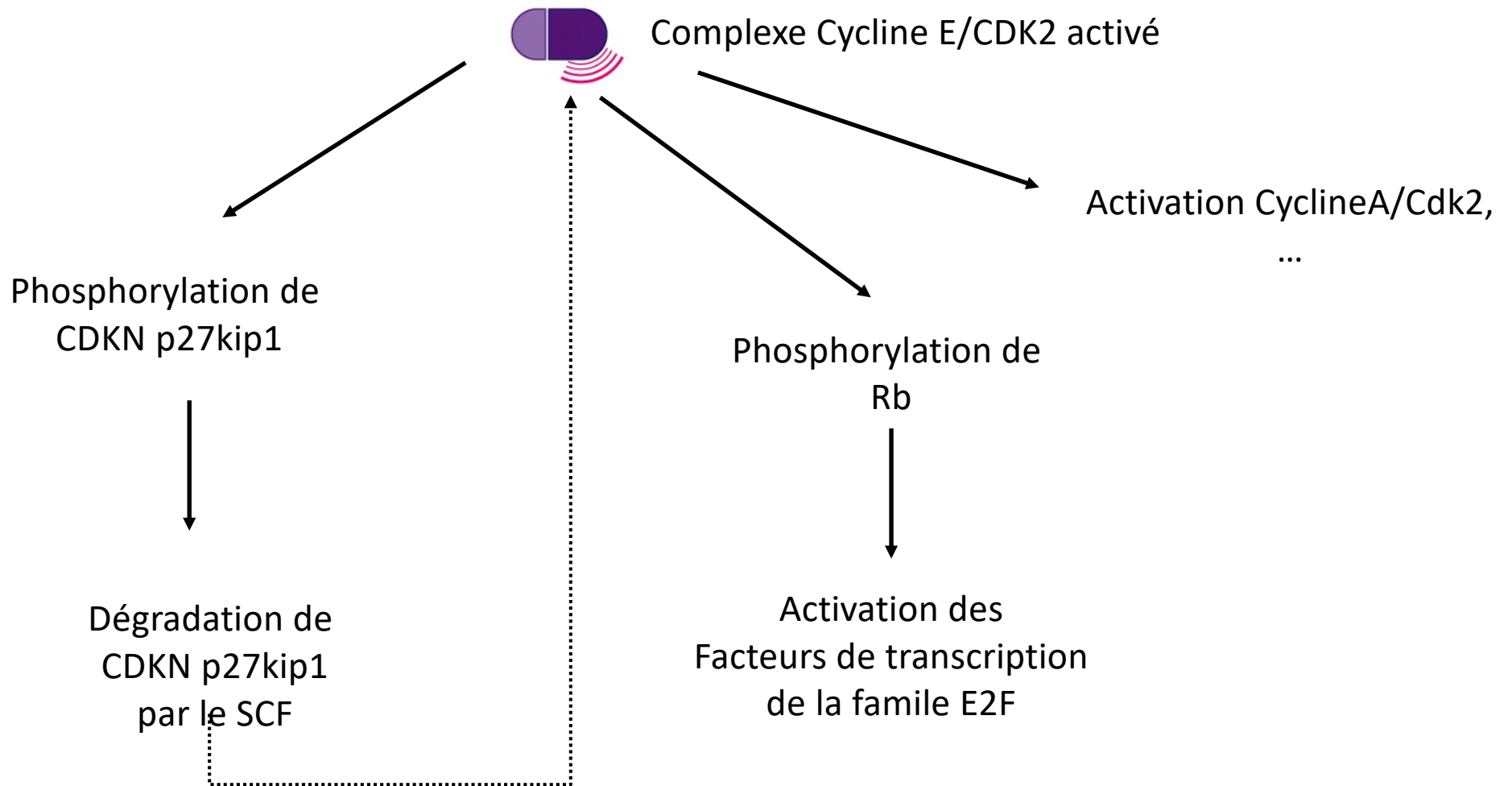
*A retenir !*

# 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

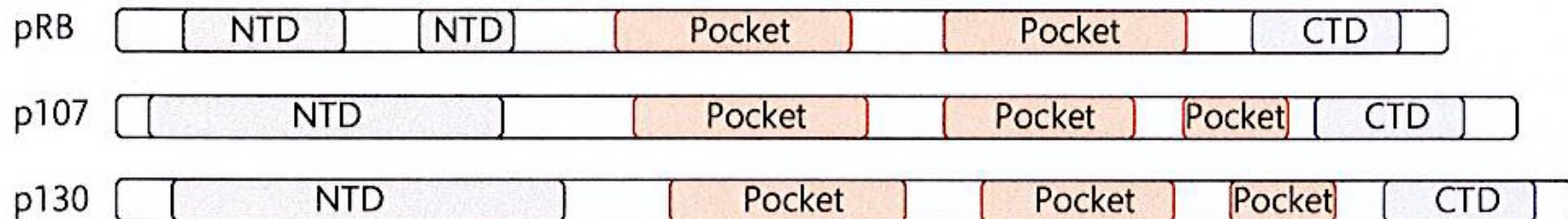




# Le gène *Rb*

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 !**

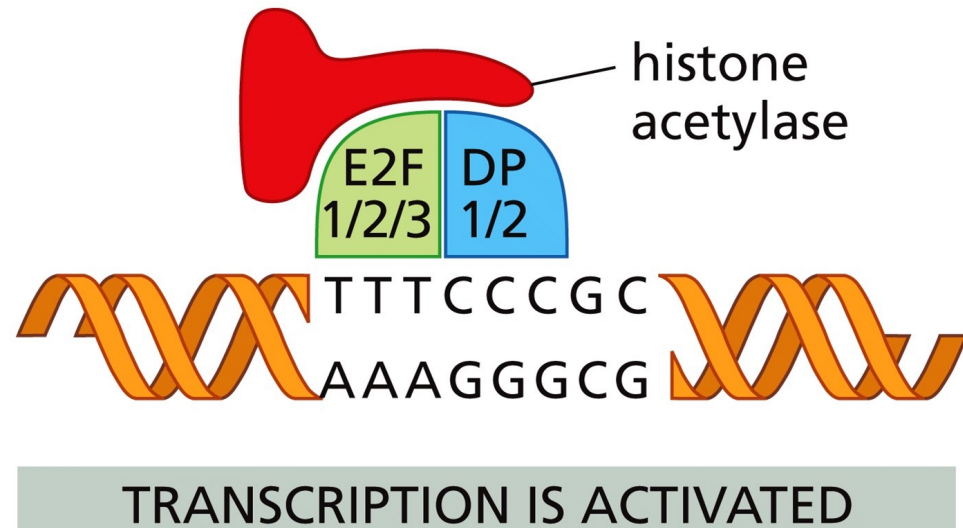
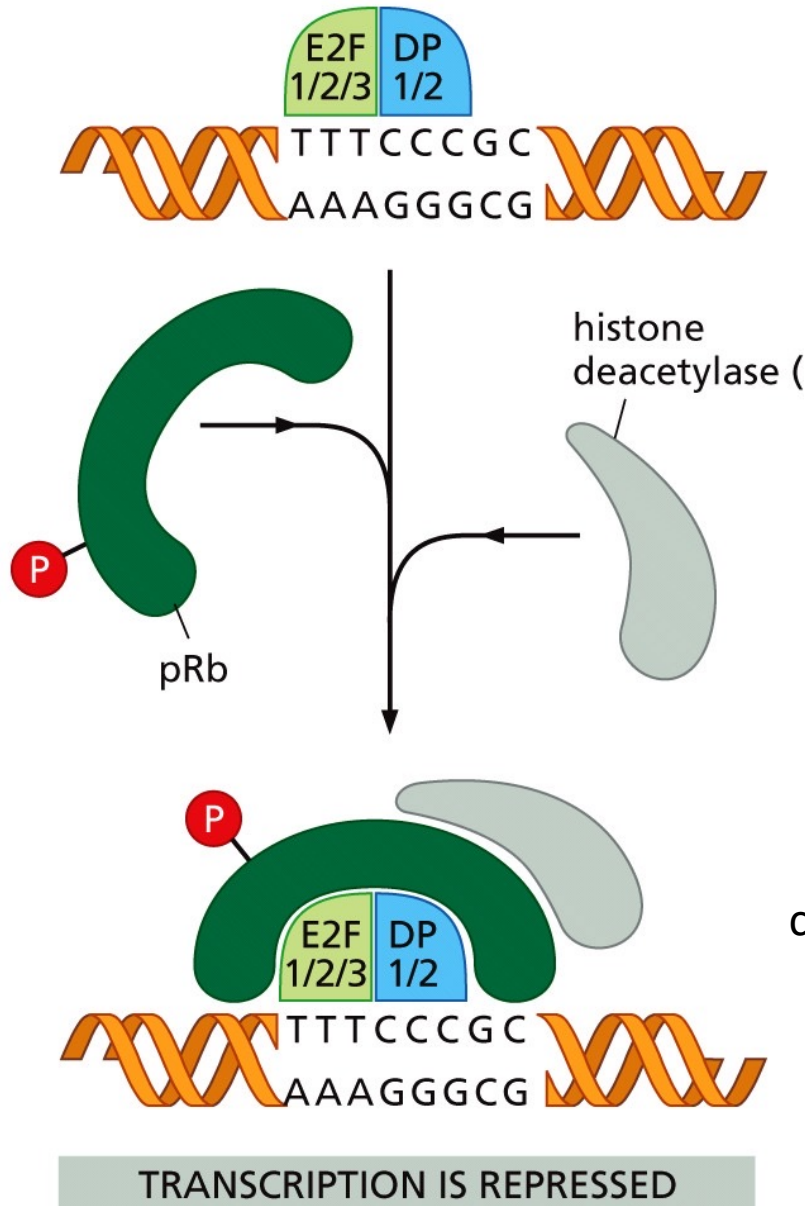


Figure 8.24b The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

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)

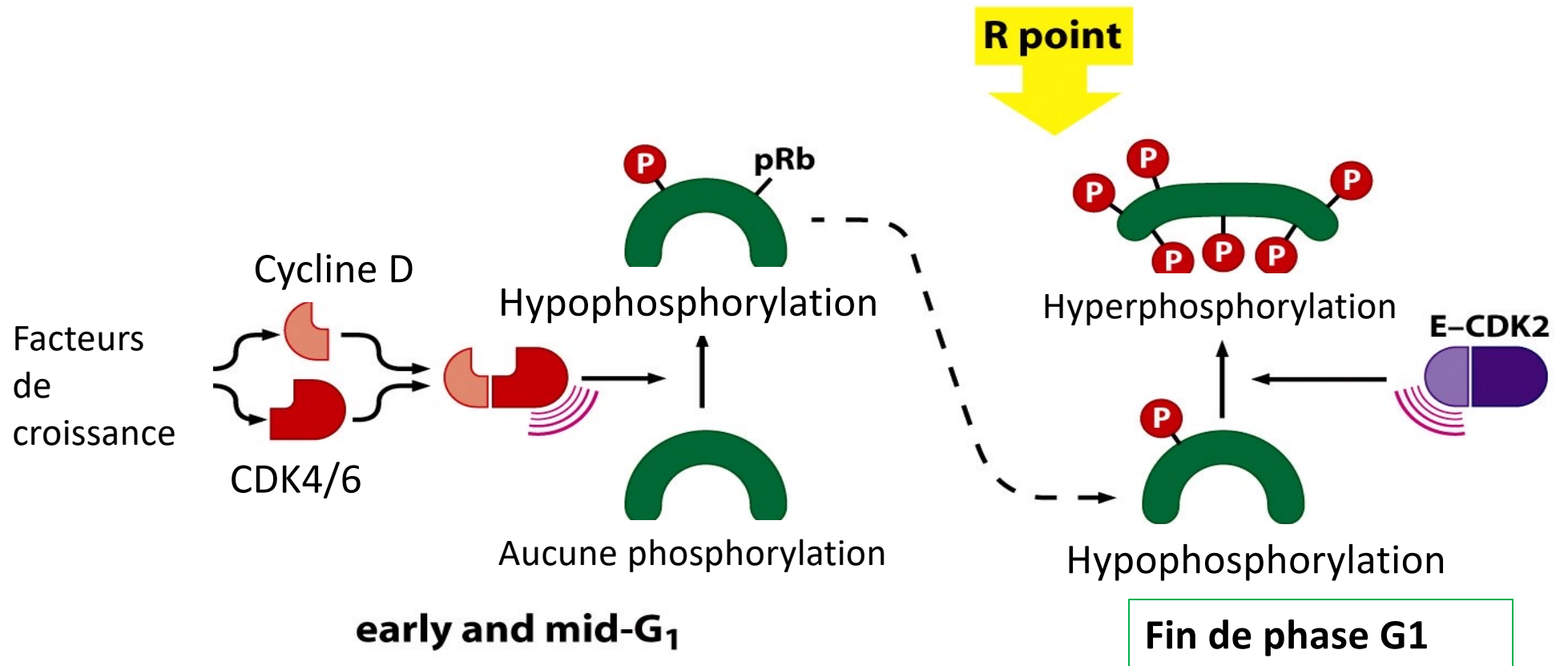
# Rôles des facteurs de transcription E2F

E2Fs induisent:

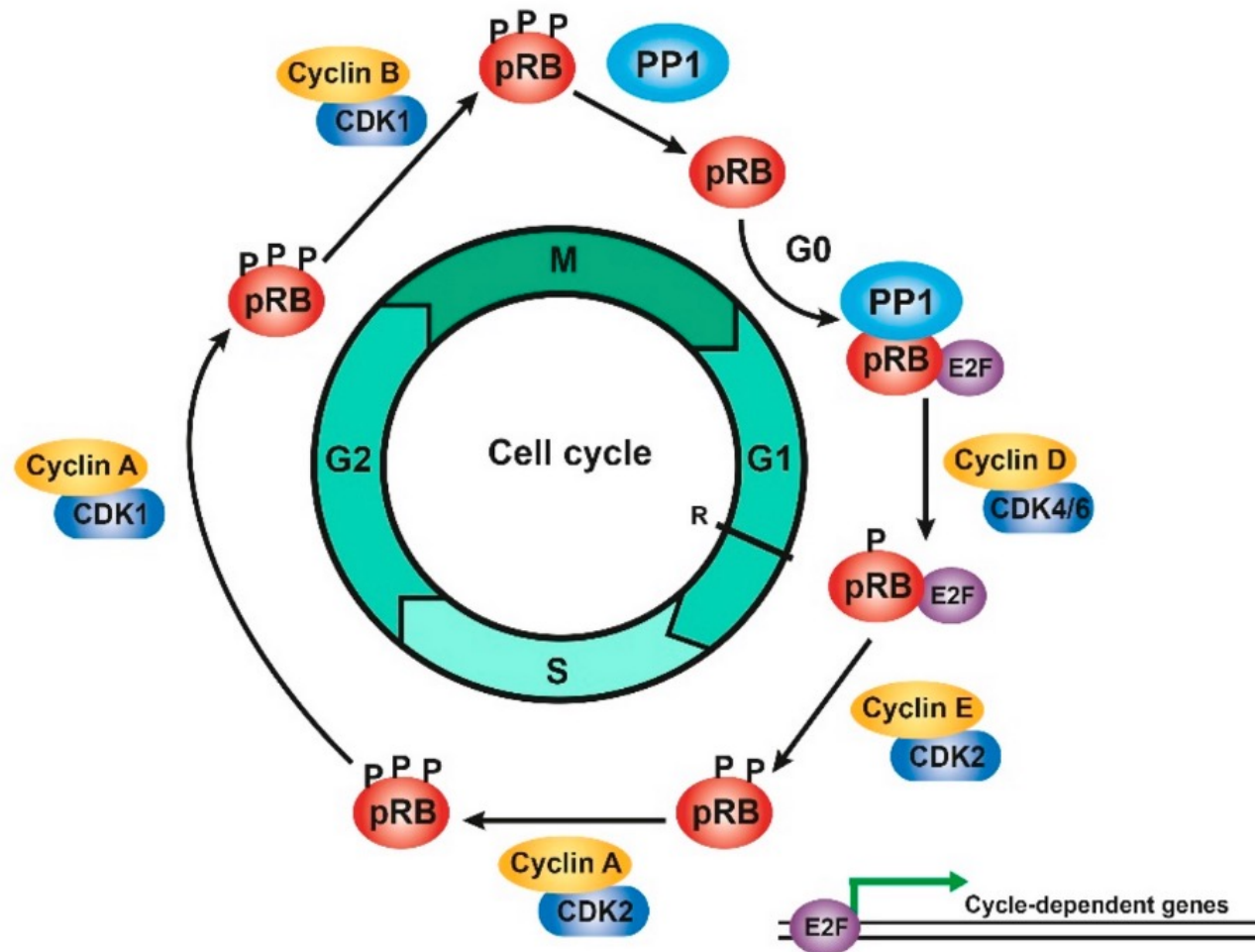
Cibles	Rôle
E2F	Amplification du signal
Orc1; cdc6; mcm6	Initiation réplication
DHFR; TK; pol-a	Synthèse d'ADN
Cyclines E, A; cdc2; c-myc	Progression dans le cycle cellulaire

# TRANSITION G1/S

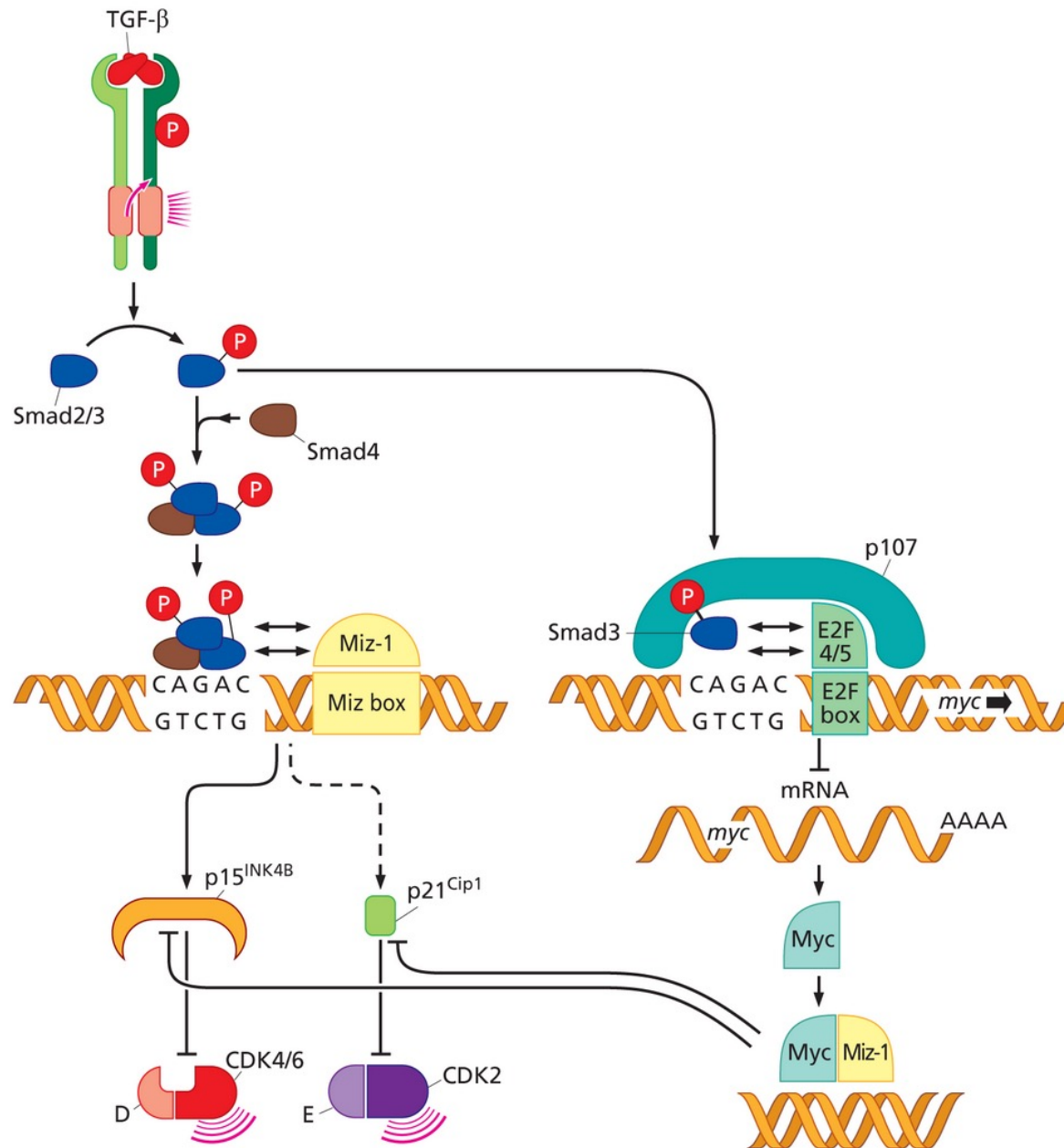
## ❖ Régulation de la phosphorylation de Rb (rappel)



# Phosphorylation de pRb pendant le cycle cellulaire



# L'activation de la voie du TGF- $\beta$ 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

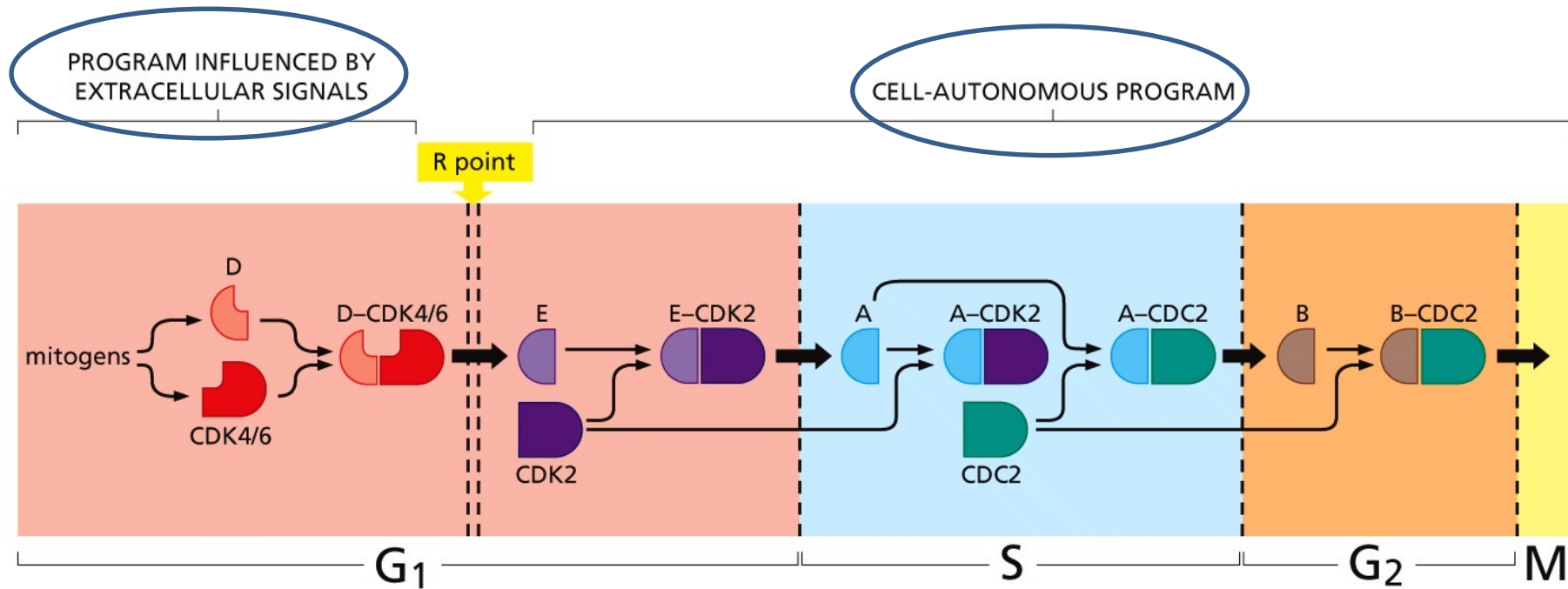


Figure 8.12 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

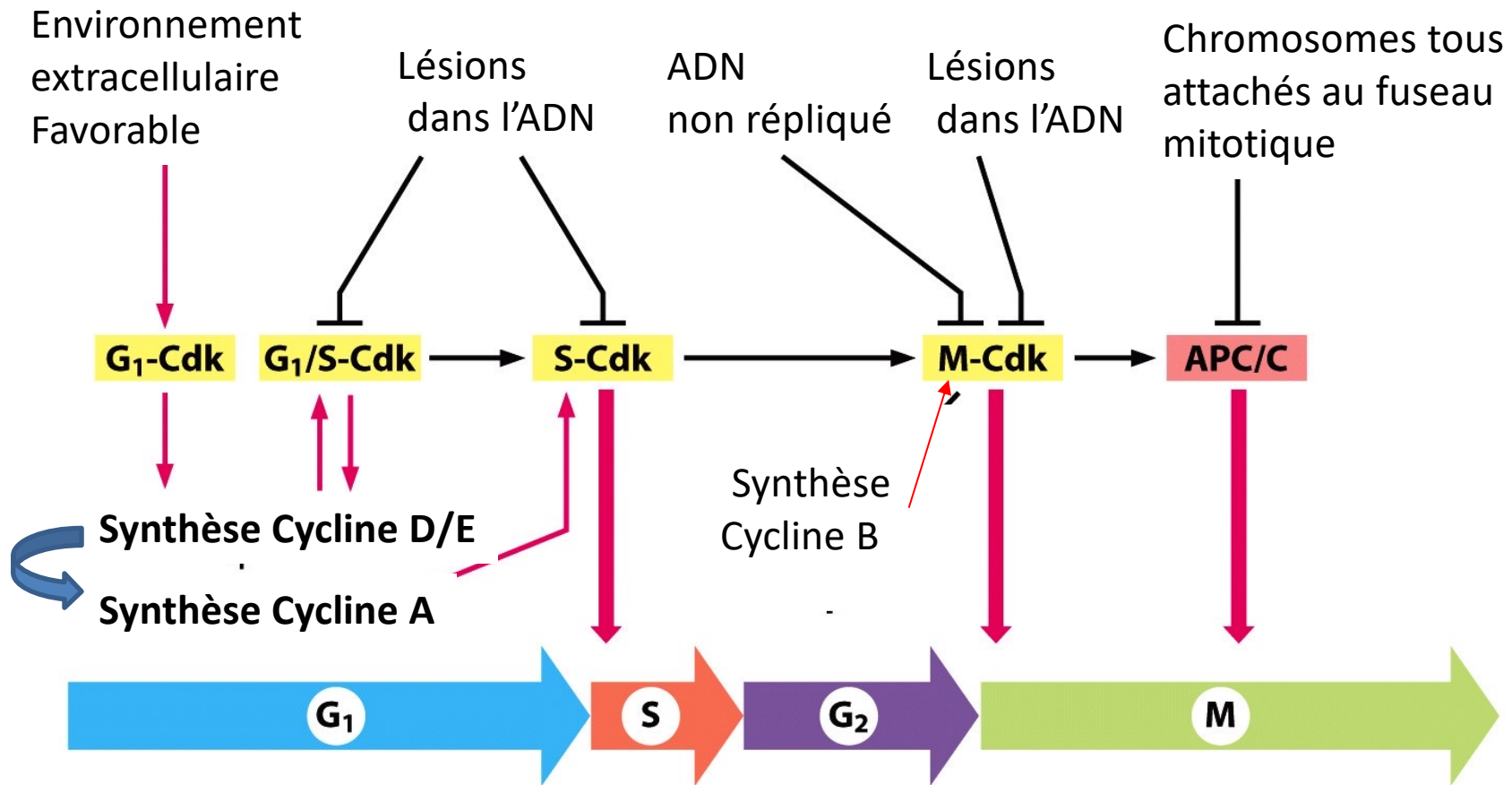
CDC2 = CDK1

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**



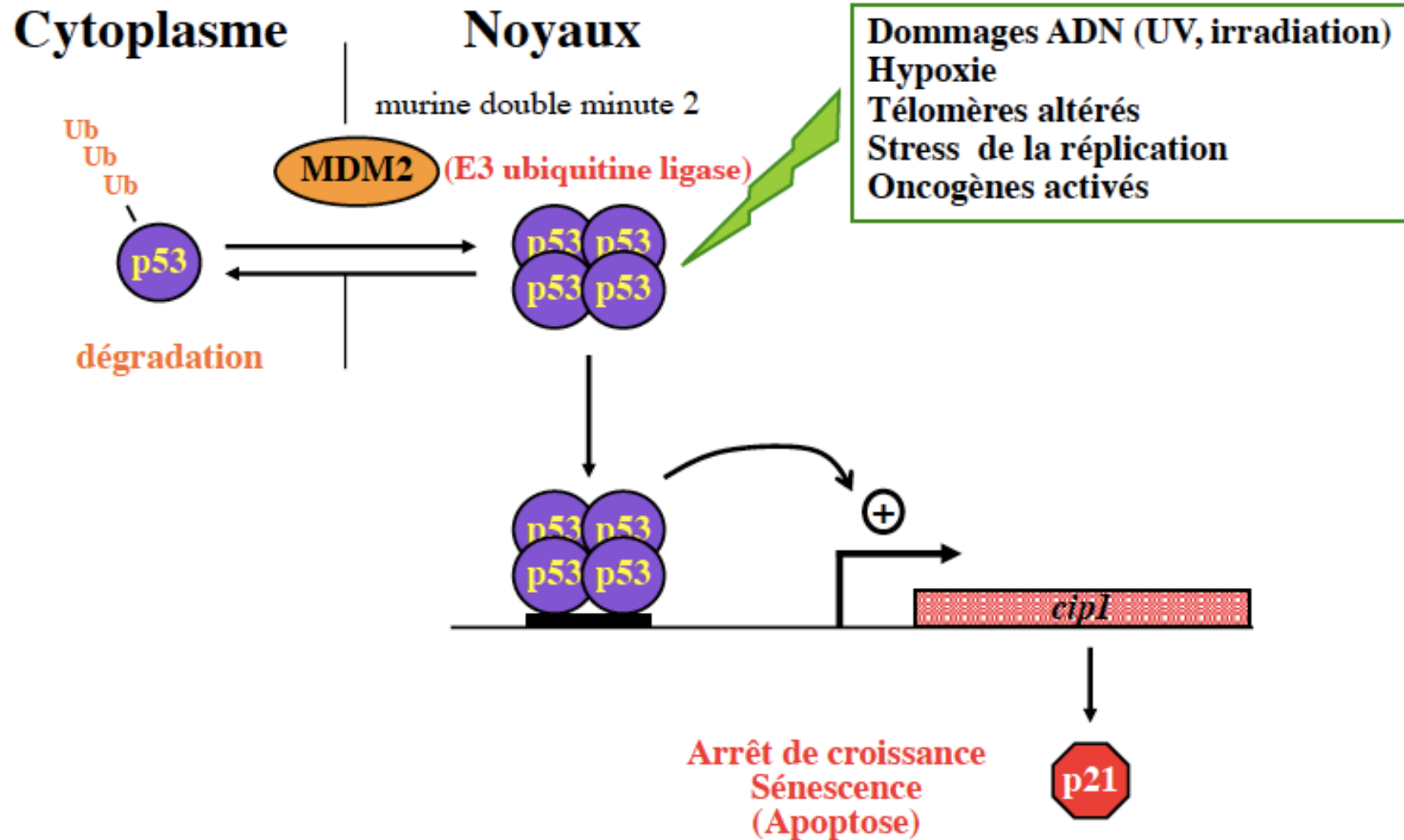
# MECANISMES DE SURVEILLANCE



# MECANISMES DE SURVEILLANCE

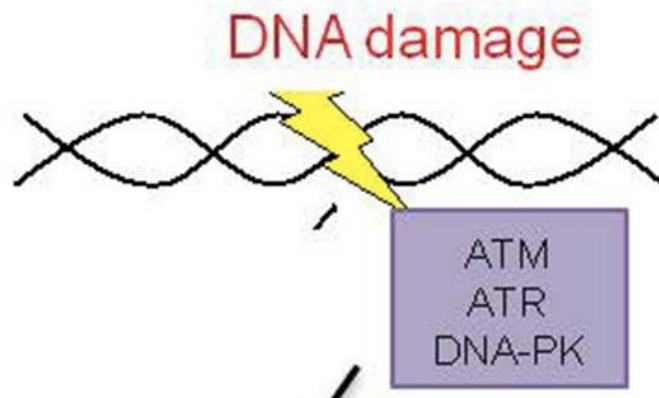
- ❖ Mécanismes intervenant lors de lésions de l'ADN :  
stabilisation de la protéine p53 et induction de p21

A RETENIR !



# MECANISMES DE SURVEILLANCE

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

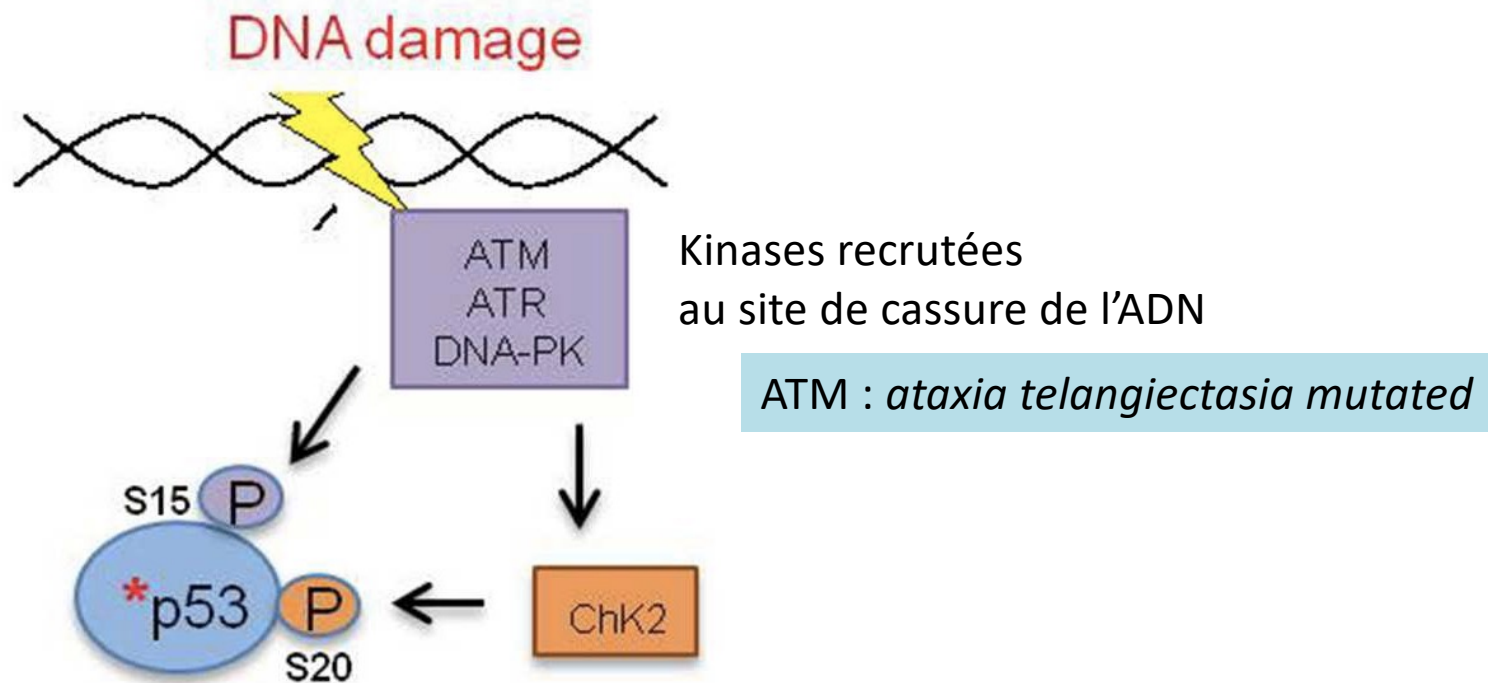


Kinases recrutées  
au site de cassure de l'ADN

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 :

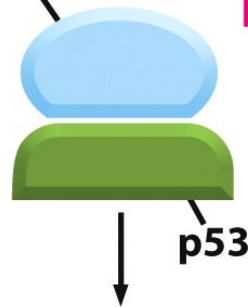
**cassure de l'ADN en G1**

**A RETENIR !**

Recrutement ATM et autres protéines

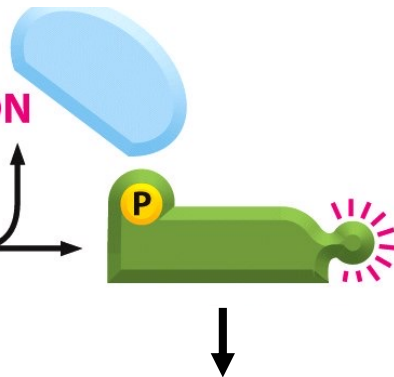
Ubiquitine ligase

Mdm2



Ubiquitinylation et  
dégradation par le  
protéasome

**PHOSPHORYLATION**  
p53



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

**Stabilisation de p53**

**Cycline E-CDK2**

