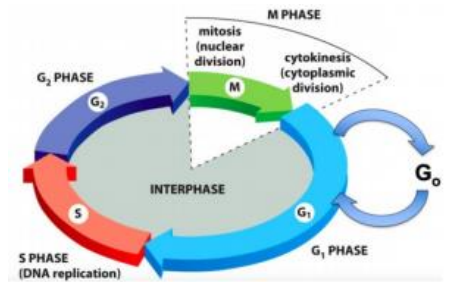


CYCLE CELLULAIRE

Premiers résultats sur la régulation du cycle : années 70 (concept de checkpoints, identification des CDK, découverte des cyclines)

Mécanisme de duplication cellulaire universel :

- IG doit être dupliquée
- Deux copies de chromosomes doivent être séparées
- Cellule divisée en 2 cellules filles



PHASES DU CYCLE CELLULAIRE

G1	Croissance de la cellule	Elaboration de nouveaux organites	Activités métaboliques (trans° et trad°)	Préparation à la phase S	Durée variable
G0	Sortie de cycle	Temporaire : <i>hépatocytes</i> Définitive : <i>neurones</i>			
S	Synthèse d'ADN, des enzymes et des précurseurs impliqués dans la réplication	Transcription des gènes des histones conventionnelles	Duplication des chromatides	Blocage de la « re-réplication »	Durée fixe
G2	Croissance cellulaire	Contrôle de la réplication	Préparation à la mitose (synthèse des enzymes)		Durée variable
M	Caryodiérèse et cytotdiérèse	Lot identique de chromosomes	Centrosome	Stock moyennement identique des autres constituants cellulaires	



Population asynchrone

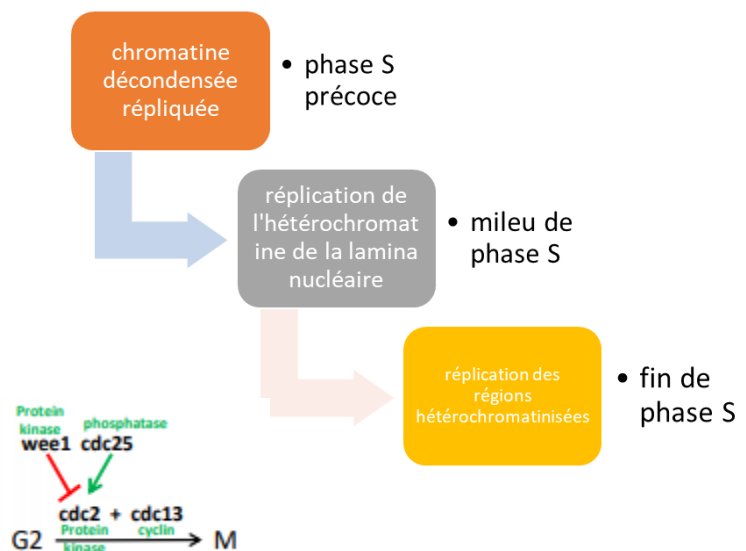
- Temps de doublement de la population = durée totale du cycle
- Durée d'une phase : proportionnelle au % de cellules dans cette phase
- Index mitotique : nombre de cellules en mitose/nb total de cellules

Etude des hétérocaryons

- SPF ⇒ S promoting factor
- MPF ⇒ Mitosis promoting factor

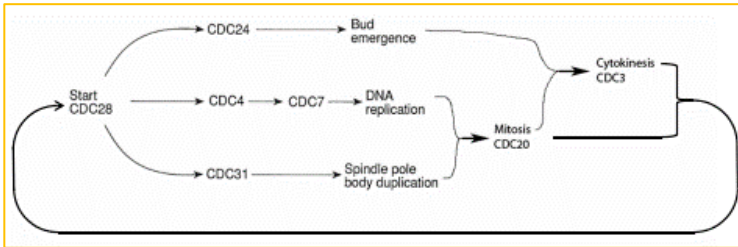
Etude des embryons précoces de Xénope

MPF ⇒ 2 sous unités protéiques dotées d'une activité kinase : sous unité de 45kDa et sous-unité de 32 kDa



Etude des levures budding yeast

- Gènes CDC
- CDC28 inhibé ⇒ cellules incapables de démarrer le SPF
- Wee1 freine cdc2 pour permettre à la cellule de croître



Etude des levures fission yeast

- Mutants cdc \Rightarrow phénotype allongé \Rightarrow pas de transition G2/M
- Une seule cdk : cdc2/CDC28 \Rightarrow transitions G1/S et G2/M

NOM DU GENE S. CEREVISIAE

NOM DU GENE S. POMBE

PRODUIT DU GENE

PHENOTYPE DES MUTANTS

CDC28

cdc2

Kinase (ser/thr)

Arrêt au point de départ (G1) ou au point d'entrée en mitose (G2)

CLN1, 2, 3

puc1

Cyclines G1

Arrêt au point de départ

CLB5, 6

Cig1, 2

Cyclines S

Arrêt en phase S

CLB1, 2, 3, 4

cdc13

Cyclones mitotiques

Arrêt au point de contrôle de l'entrée en mitose (G2)

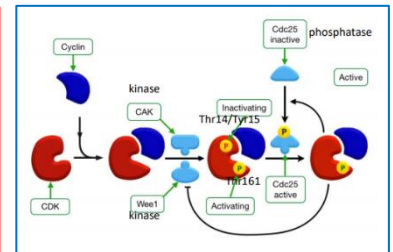
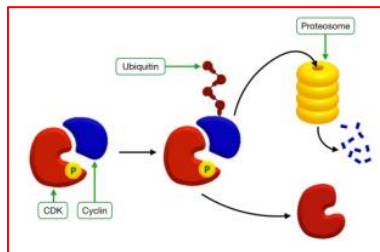
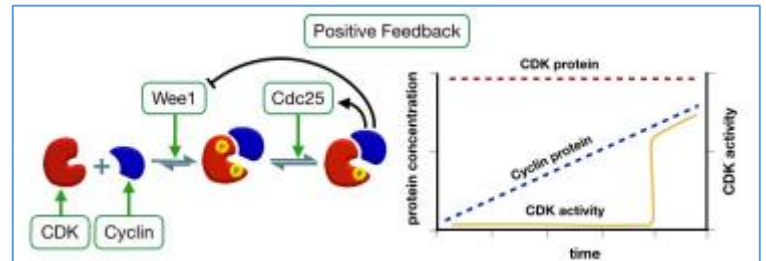
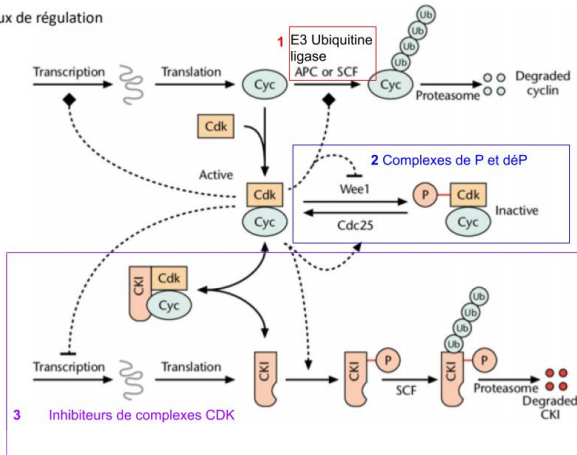
Eucaryotes supérieurs

- Au moins 2 CDK \Rightarrow CDK1 (= cdc2), CDK2 (=Eg1 chez Xénope)
- CDK1 = MPF : transition G2/M
- CDK2 = SPF : transition G1/S

Structure des CDK

- Hélice P-stare \Rightarrow interaction entre la cycline et la kinase
- Complexe cycline/CDK actif \Rightarrow CDK (=kinase) associée à la cycline
- Activité régulée par des phénomènes de phosphorylation (wee1, CAK = Cdk-Activating Kinase) et de déphosphorylation (cdc25)
- CDK transcrites en G1 \Rightarrow restent pendant tout le cycle
- Cyclines transcrites pendant certaines phases

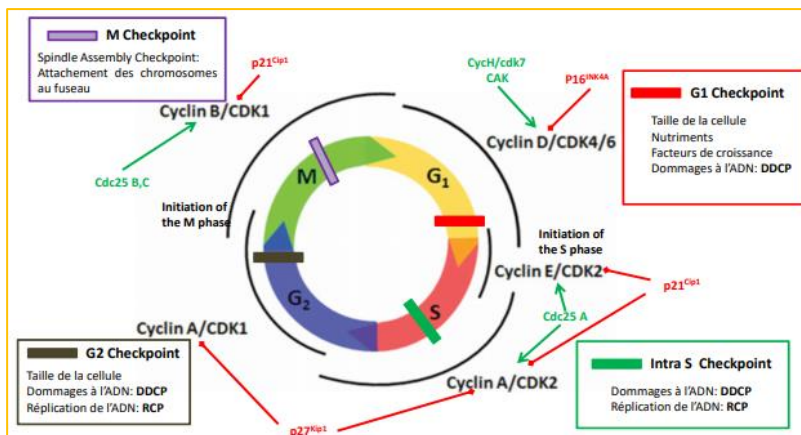
3 niveaux de régulation



Inhibiteurs des complexes CDK

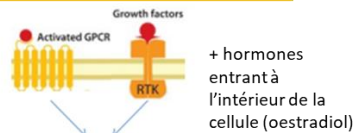
- Famille INK4 \Rightarrow interfèrent avec la liaison des cyclines D sur la cdk4 et 6 \Rightarrow inhibiteurs de la progression en G1
- Famille Cip/Kip \Rightarrow se fixent sur les complexes cycline/cdk et les inactivent \Rightarrow à toutes les phases du cycle cellulaire

DDCP = DNA Damage Check Point \Rightarrow voie ATM/Chk2
RCP = Replication Check Point \Rightarrow voie ATR/Chk1

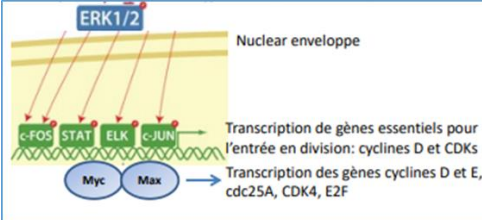


Transition G0/G1

Facteurs de croissance/stimuli mitogènes



Activation d'une cascade de protéines kinases de type MAPK (Raf/MEK/ERK) ou PI3K

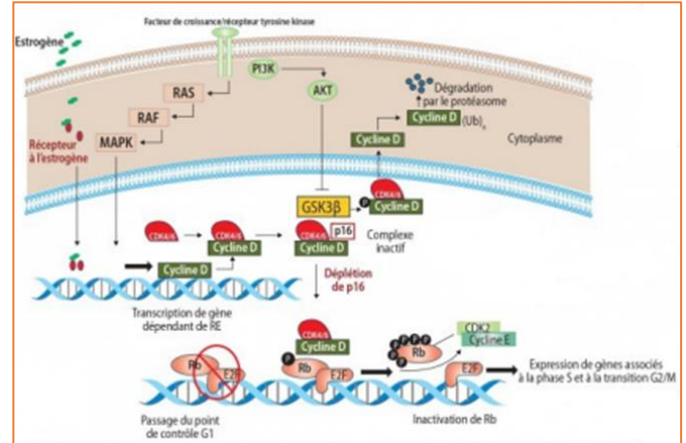


Progression en G1

- Transcription des gènes des cyclines D (cdk 4 et cdk6) et E
- Levée de l'inhibition de pRb (= protéine de séquestration qui exerce un contrôle négatif du cycle cellulaire) ⇒ association avec les facteurs E2F
- E2F = activateurs transcriptionnels

Cibles de E2F

- Cycline E et A
- Cdk1 et cdk2
- Prot de la réplication



Cours de G1 : origin licensing

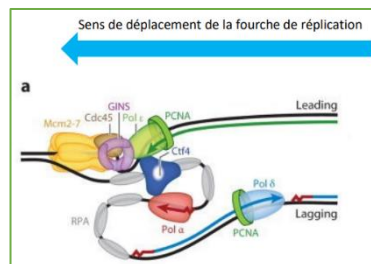
- Assemblage des complexes pré-répliatifs (pre-RC) aux origines de réplication
- Séquences d'AND qui lient des protéines de l'initiation de la R : complexe ORC
- Levures : sq ARS riches en AT
- Eucaryotes sup : hétérogènes
- Origine de réplication fonctionnelle: OBR (Origin of Bidirectional Replication)
- Cdc6 et cdt1 nécessaires au recrutement de MCM2-7

Transition G1/S : origin activation/firing

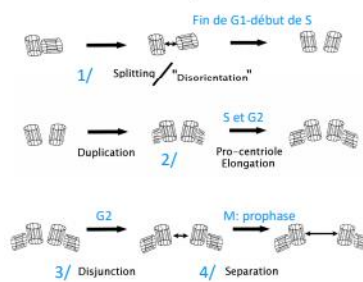
- Formation des complexes de pré-initiation (pre-IC)
- Activation de l'activité hélicase du complexe MCM2-7
- Les kinases DDK (Dbf4-dependent Kinase, cdc7) et CDK2 déclenchent l'assemblage du pre-IC.
- GINS et cdc45 sont 2 co-activateurs de l'hélicase

Eviter le phénomène de re-réplication

A la fin de la mitose geminine dégradée ⇒ libère CDt1
G1/S ⇒ cdc6 et cdt1 quittent le complexe de pré-initiation de la réplication
Cdt1 dégradé
Phase S ⇒ accumulation de la geminine ⇒ séquestre cdt 1 ⇒ empêche la pré-initiation
Extrémité 3' des chromosomes ⇒ entre 100 & 1500 copies d'une séquence répétée : TTAGGG ⇒ complexe ribosoprotéique permet de rajouter des copies



The Centrosome Duplication Cycle

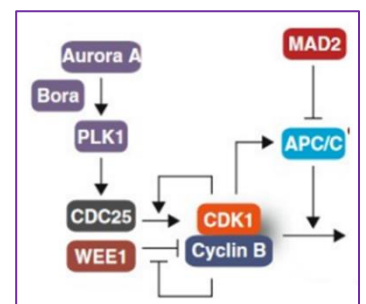


Réplication

RPA ⇒ stabilise l'ADN en cours de réplication
PCNA = proliferating cell nuclear antigen = sliding clamp ⇒ bonne fixation de l'ADN pol
Pol δ et ε ⇒ réalisent l'élongation
Brin matrice, brin néosynthétisé précoce, brin néosynthétisé tardif
pol δ dégrade le fragment d'ARN quand le rencontre et remplace par les bons nucléotides
⇒ à la fin ⇒ ligase qui réunit les 2 fragments
Pol α ⇒ pas mal d'erreurs ⇒ mais fragments dégradés

Phase G2

Boîte noire
Croissance cellulaire ⇒ kinase wee1
complexe cycline A/cdk1 ⇒ activation du complexe cycline B/cdk1 ⇒ activation du APC (anaphase promoting complex)
Aurora A ⇒ P PLK1 ⇒ P cdc25



Mitose

Condensation des chromosomes

Rupture de l'enveloppe nucléaire

Formation de fuseaux mitotiques

Séparation des chromatides sœurs

Action de 2 complexes protéiques ⇒ condensine
Cond1 ⇒ compaction latérale (prophase/prométa)
Cond2 ⇒ compaction axiale (G2)

Chromosomes de cellules embryonnaire ⇒ rapport 5/1 en cond1
Condensation des chromosomes associée à des modifs post-trad (histones) ⇒ H3S10 P + H3S28 P dès la phase G2

Rupture entre la prophase et la prométaphase

Destruction des complexes de pores nucléaires par P des NUP

Activité de P (cdk1) \Rightarrow solubilisation de la lamina nucléaire

Dunéine interagissent avec les mt astériens \Rightarrow fenestration de l'enveloppe nucléaire

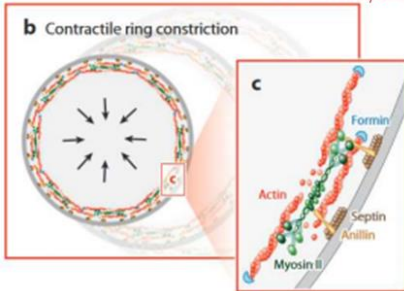
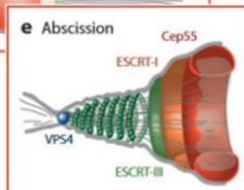
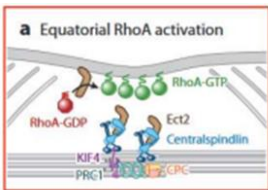
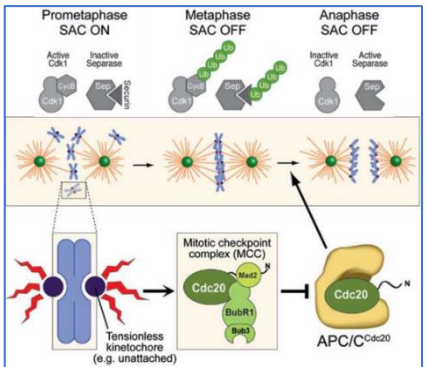
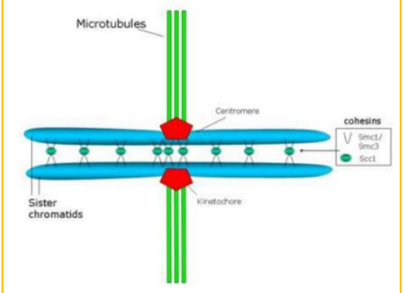
Dégradation des coésines \Rightarrow éloignement des chromatides sœurs \Rightarrow action de la sépase

Associée avec les sécurines \Rightarrow inactive

Mad2/Bud \Rightarrow lient cdc20 \Rightarrow interaction cdc20/APC inactive

Mise sous tension \Rightarrow déplacement de l'interaction cdc/mad2/Bub \Rightarrow interaction cdc2^o/APC \Rightarrow activité e3 ubiquitine ligase \Rightarrow polyubiquitination de la cycline B et de la sécurine

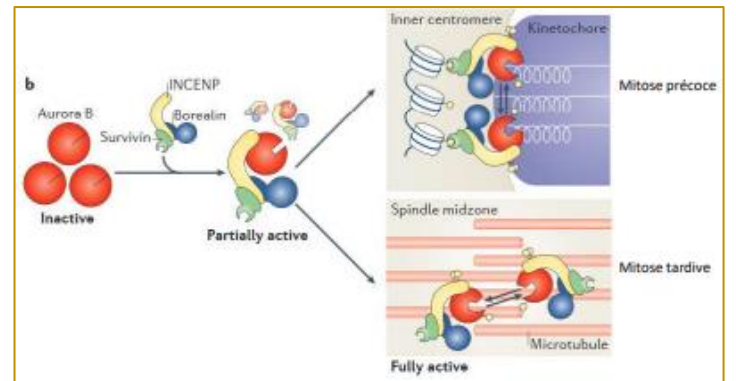
Formation du SAC (Spindle Assembly Checkpoint)



CPC \Rightarrow rôle de P des S10 + activation du rhoA

Aurora B P myosine II (anaphase) + P filaments inter (telophase)

CPC = chromosomal passenger complex
2 nodules : INCENP (localization) & Aurora B (kinase)



Dommages à l'ADN

Phase S/G2 \Rightarrow recombinaison homologue (HR) Rad52

Pas de simple brin généré \Rightarrow par le NHEJ (non homologous end joining)

Protéines RPA \Rightarrow stabilisent l'ADN sb

Senseurs recrutent des PIKK = PI3Kinase-related Kinases
ATM = kinase

P21 \Rightarrow facteur de transcription inhibiteur du cycle \Rightarrow transcription de mdm2 = e3 ubiquitine ligase

P53 \Rightarrow suppresseur de tumeur

