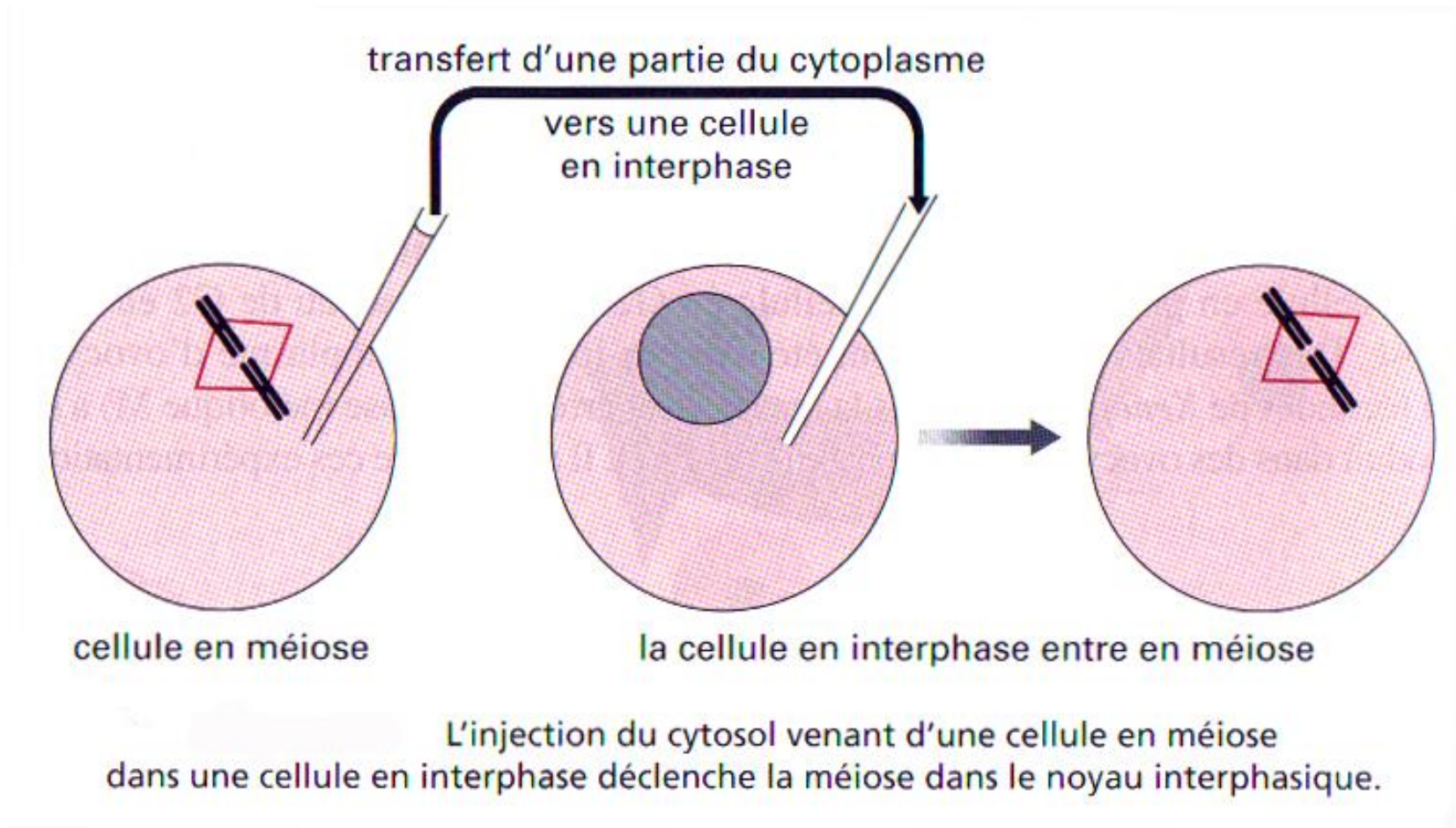


4. Approfondissement du contrôle du cycle de division cellulaire

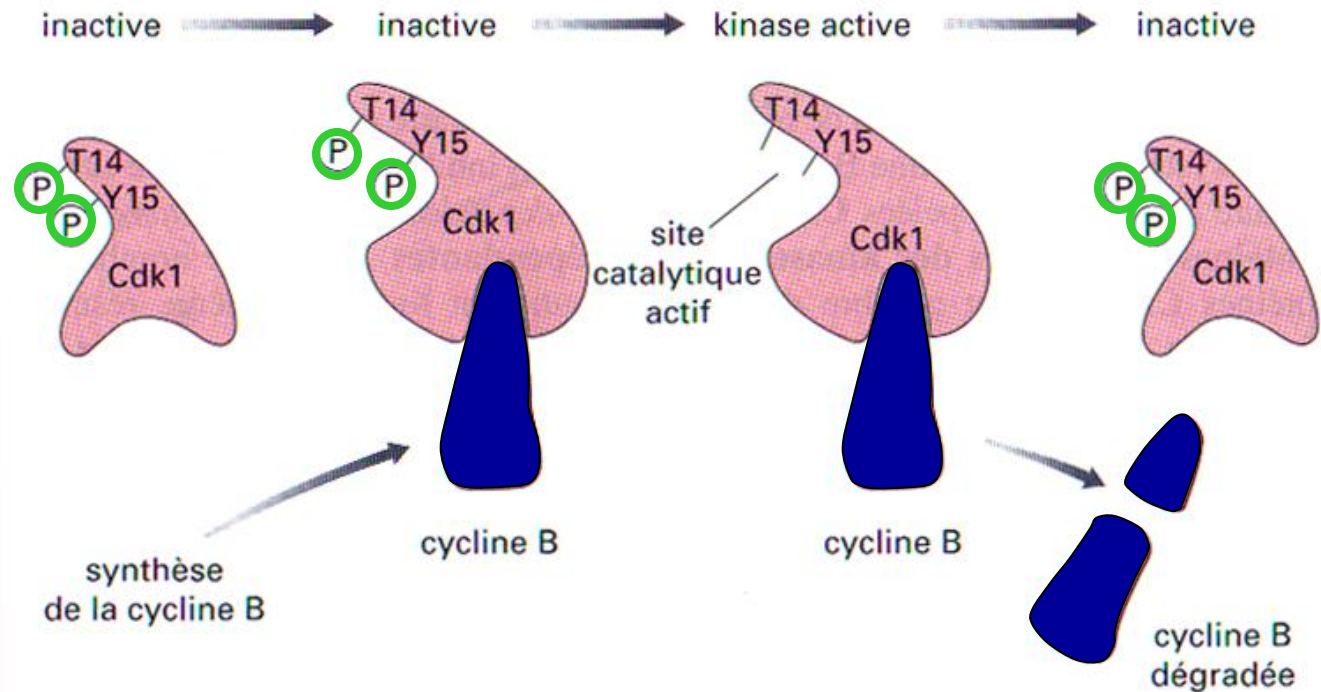
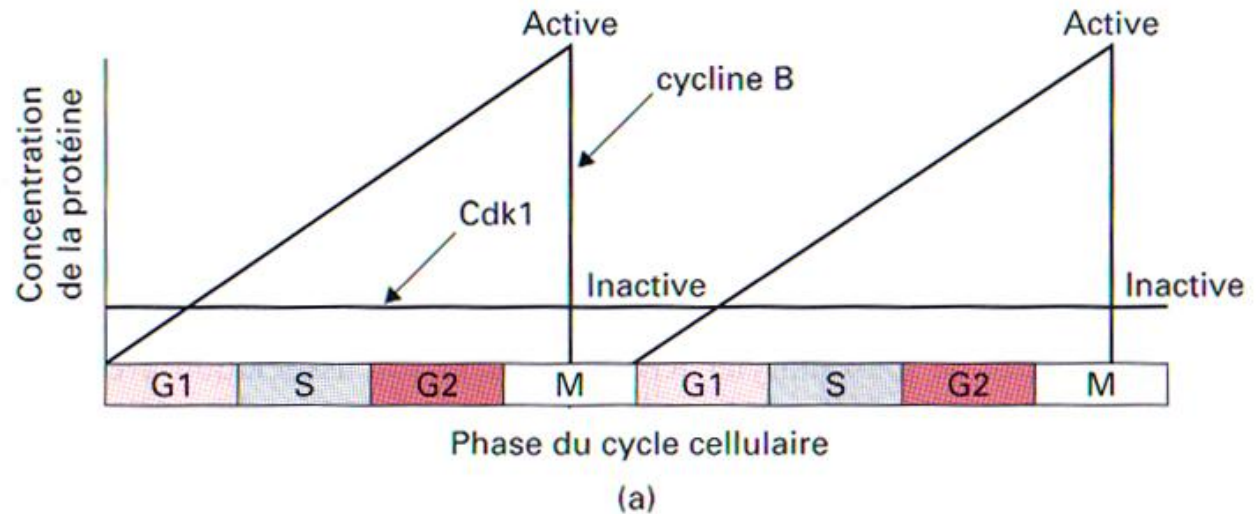
4.1 Régulation du point de contrôle G2/M

a) mise en évidence de facteur promoteur de la phase M

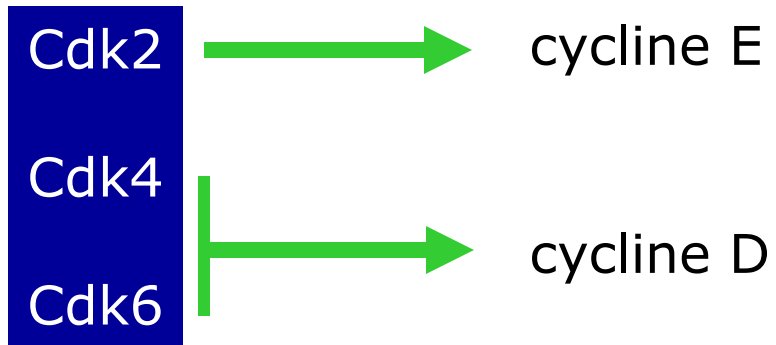


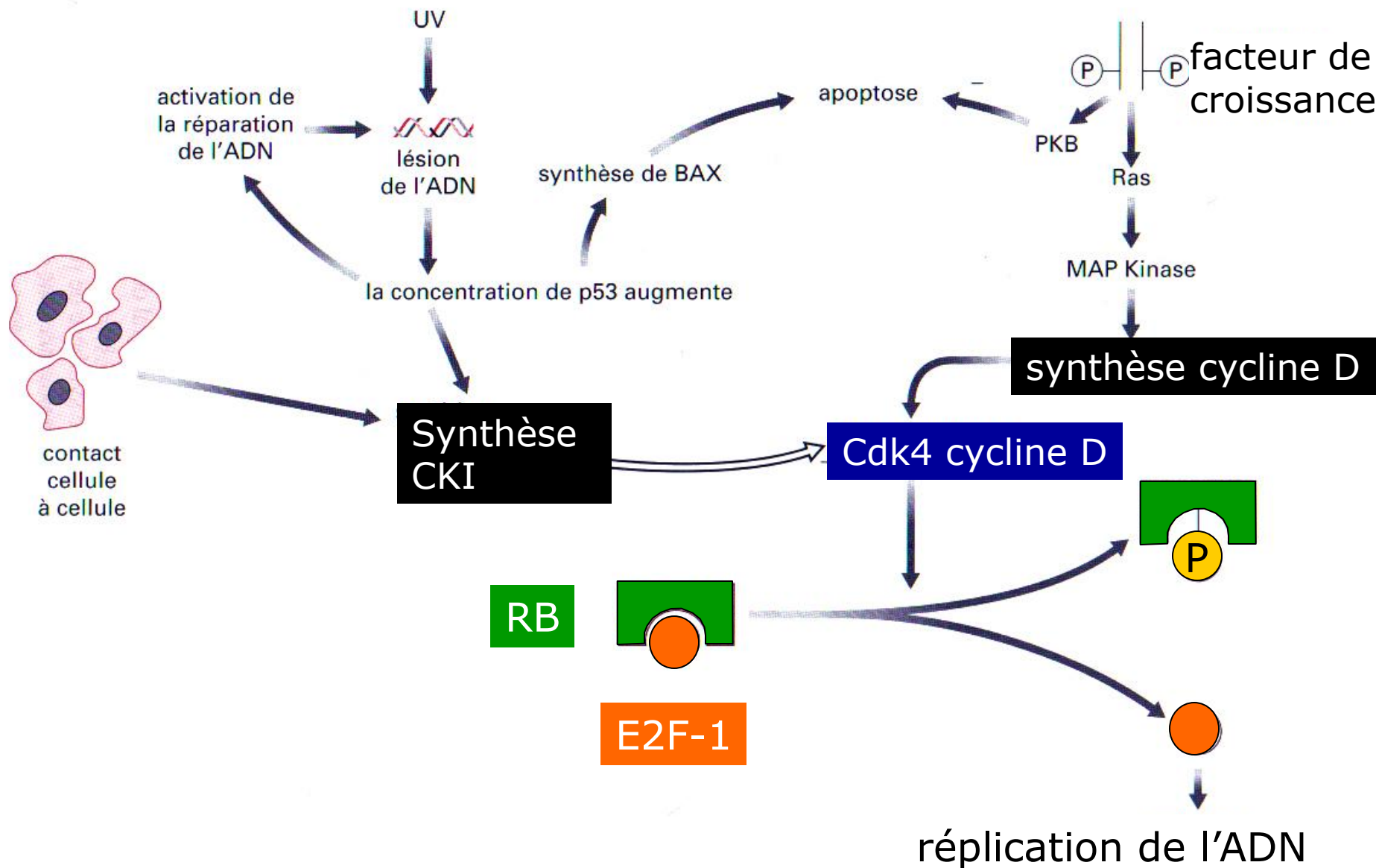
b) régulation de cdk1 au cours du cycle cellulaire

MPF=
Cdk1
Cycline B



4.2 Régulation du point de contrôle G1/S





4.3 L' Apoptose

accidentelle = nécrose

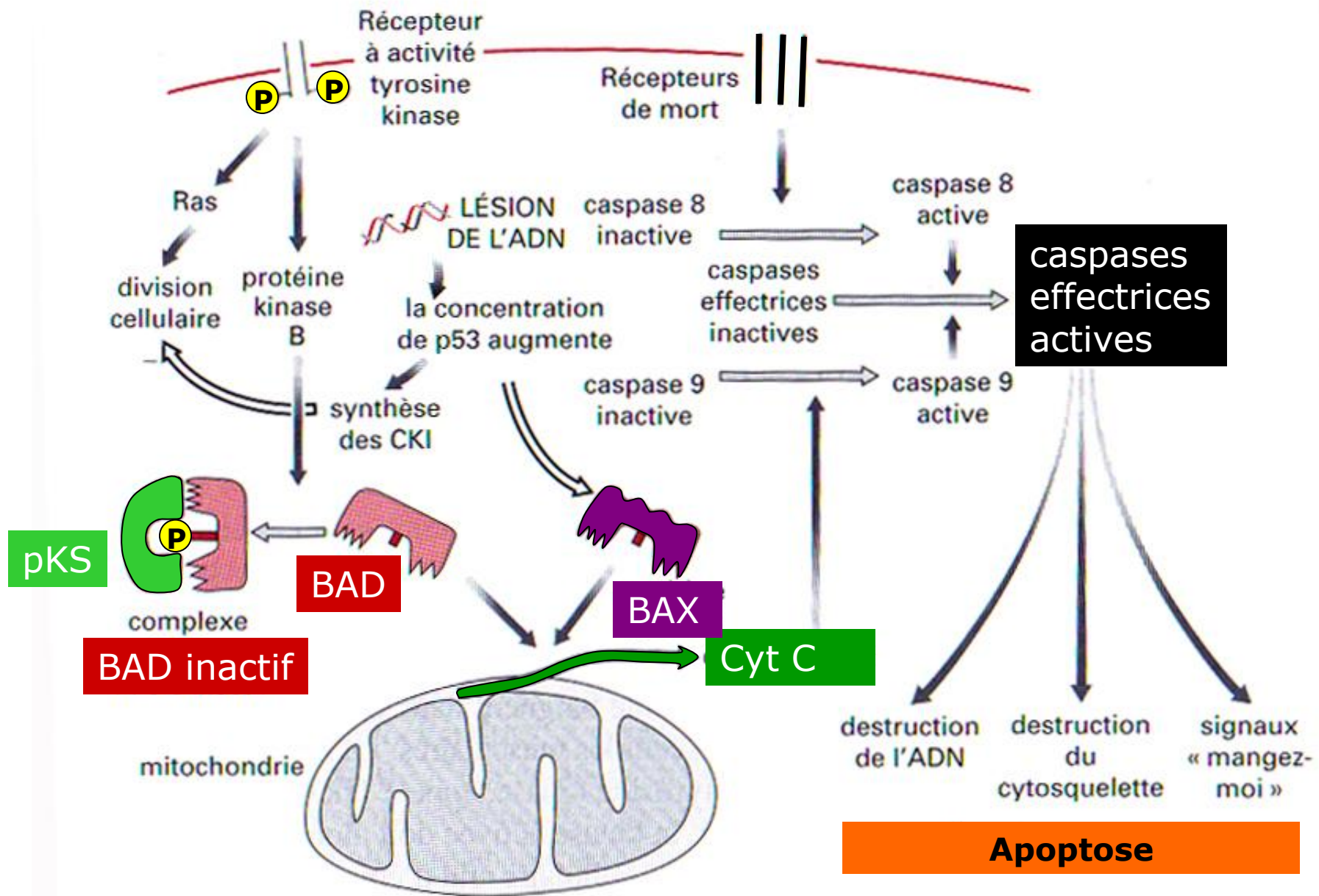
délibérée : mort cellulaire programmée

CASPASE: protéase responsable de l'hydrolyse des p cellulaires

- Mort cellulaire induite par des récepteurs
- Mort par défaut absence de facteurs de croissance
- Stress



APOPTOSE



5. La cancérisation

CANCER : MALADIE DE LA CELLULE

Cause : dérégulation du programme
génétique cellulaire



PATHOLOGIE DE L'ADN

Conséquence : prolifération incontrôlée de
cellules anormales avec envahissement local
ou à distance

5.1 Caractéristiques des cellules tumorales

- **monoclonalité**

- **transformation tumorale**

Altération de l'information génétique

Plusieurs étapes successives

- *étape initiale sous l'influence de facteurs exogènes ou endogènes

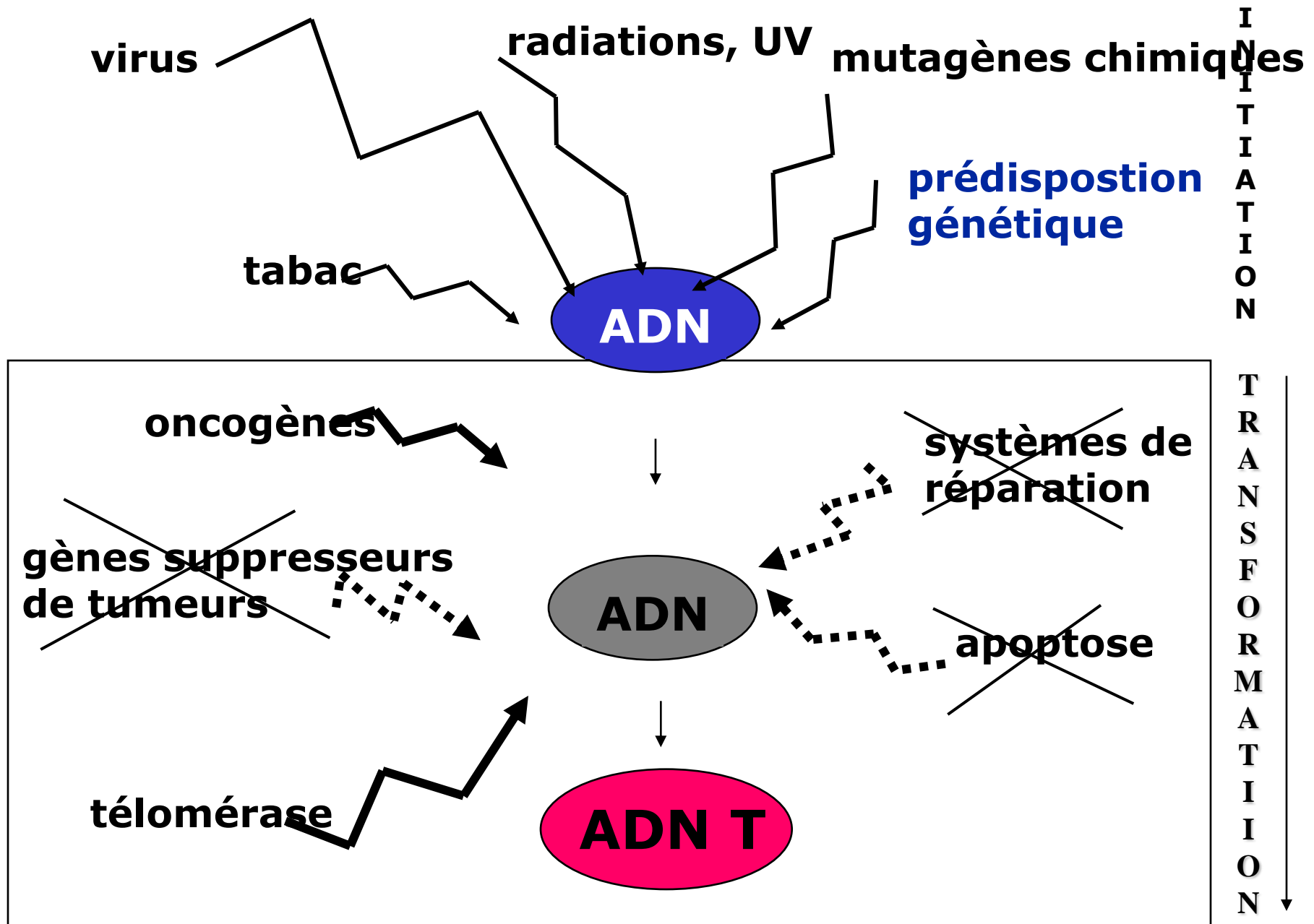
- *étapes successives et apparition d'autres anomalies génétiques

Coopération de différents mécanismes : gains et pertes de fonction

- **modification des caractéristiques de prolifération, de différenciation, de sénescence et d'apoptose**

- **modifications morphologiques**

Principaux facteurs exogènes et endogènes de cancérisation



5.2 Les oncogènes accélérateurs du processus de transformation

5.2.1 historique

Rous , 1991 :

Le sarcome du poulet est transmis par des particules ultra-filtrables

= virus du sarcome de Rous

Le **gène viral v-src** contient à lui seul l'activité transformante

Ce gène existe de façon normale dans toutes les espèces animales
Proto-oncogène/oncogène : son **activation est tumorigène**

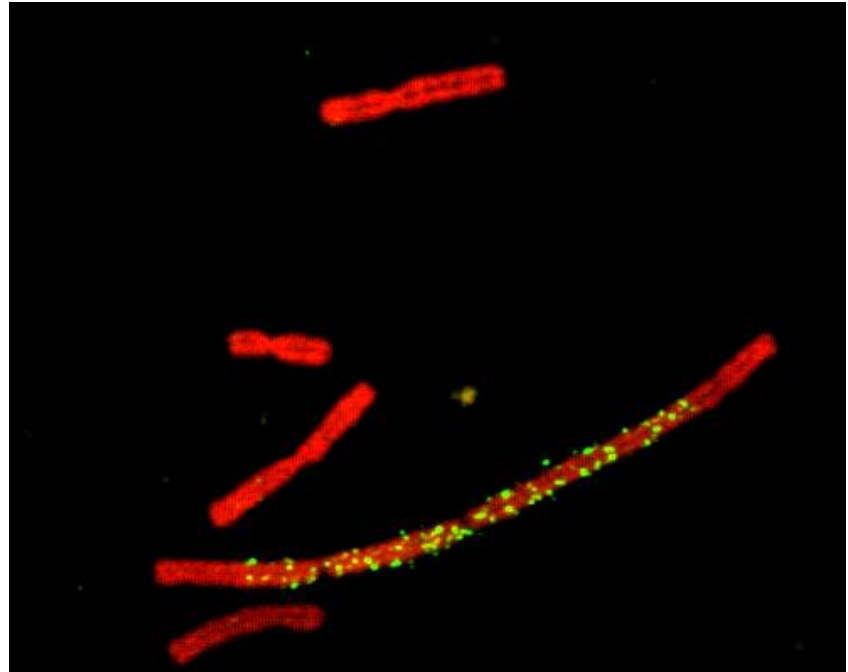
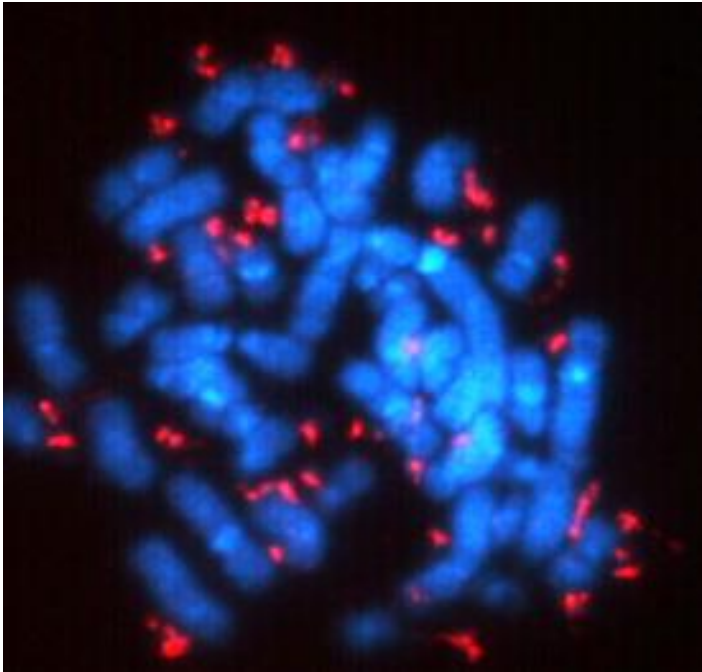
A partir de 1976 : découverte de nombreux autres oncogènes (sis, myb, myc...) par différentes filières

5.2.2 définition et mode d'action

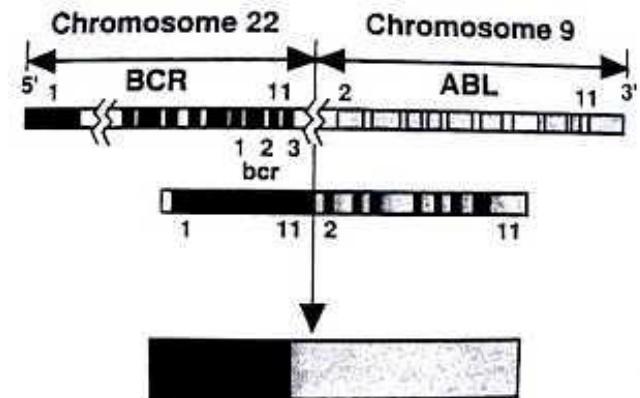
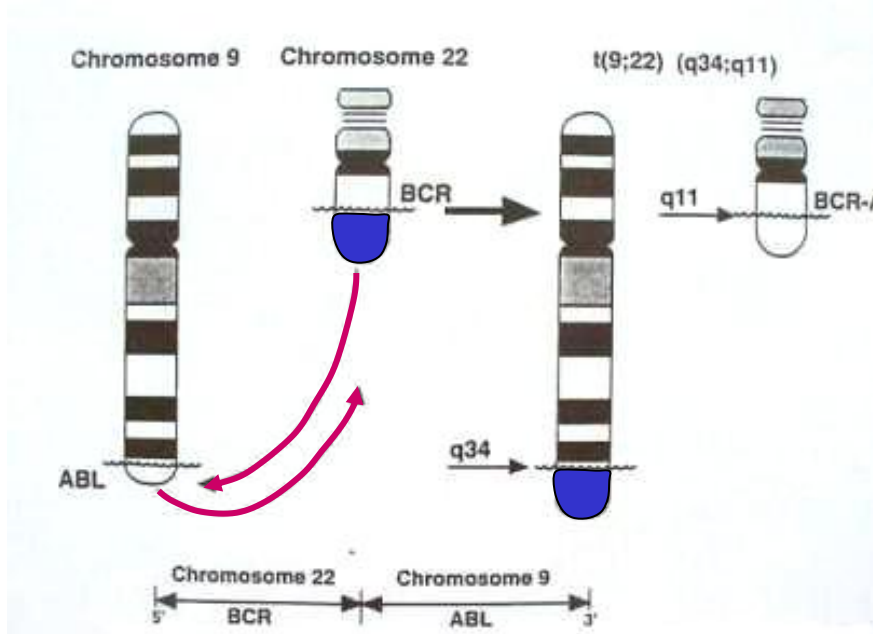
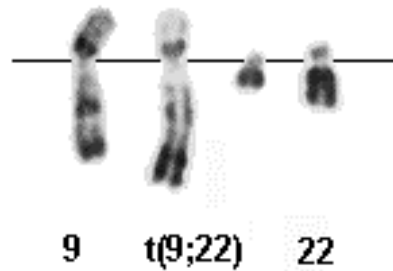
proto-oncogène *activation* → **oncogène**

a) amplification génomique :

- augmentation anormale du nombre de copies d'un gène ou d'une région chromosomique

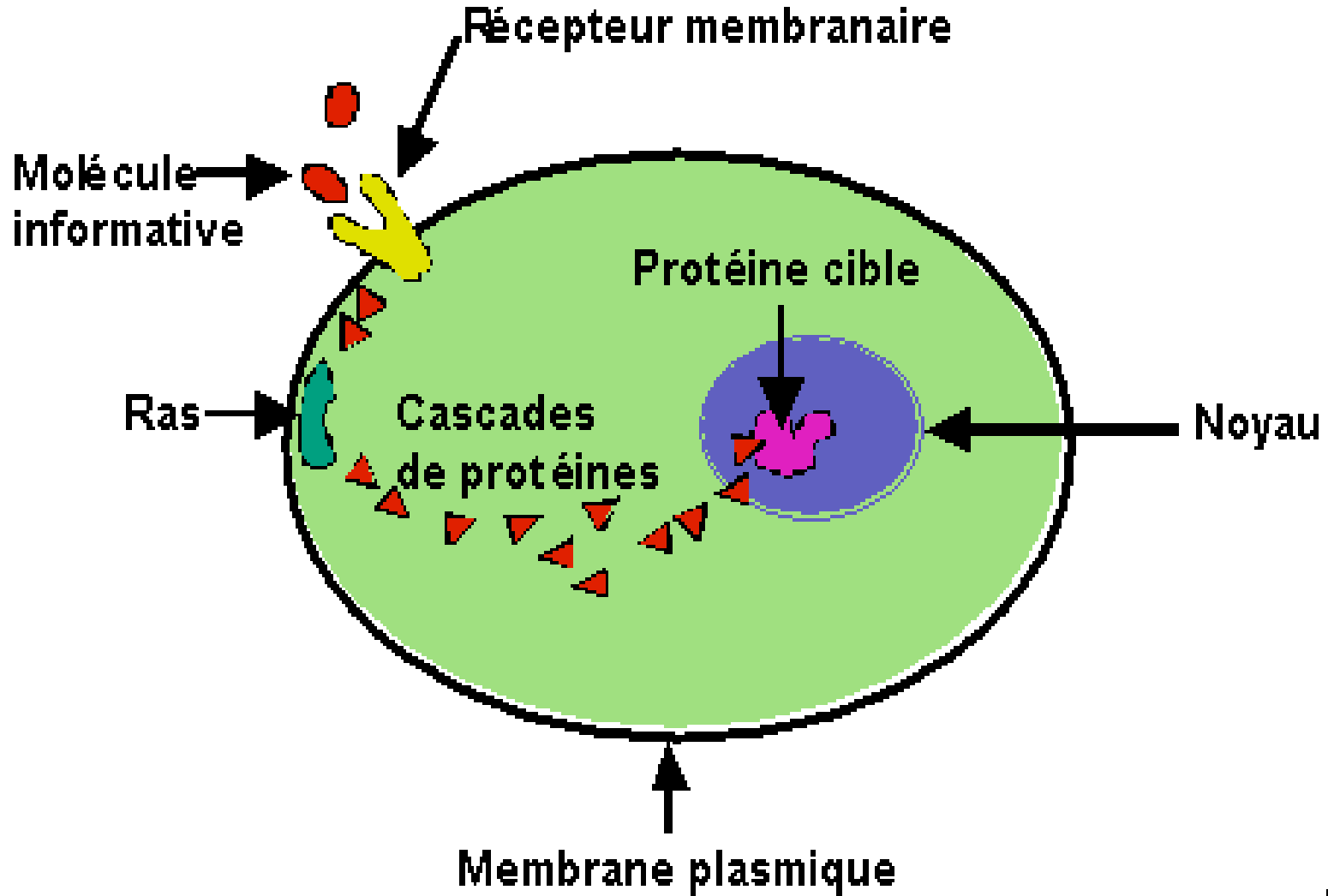


b) activation d'un oncogène par remaniement de structure chromosomique



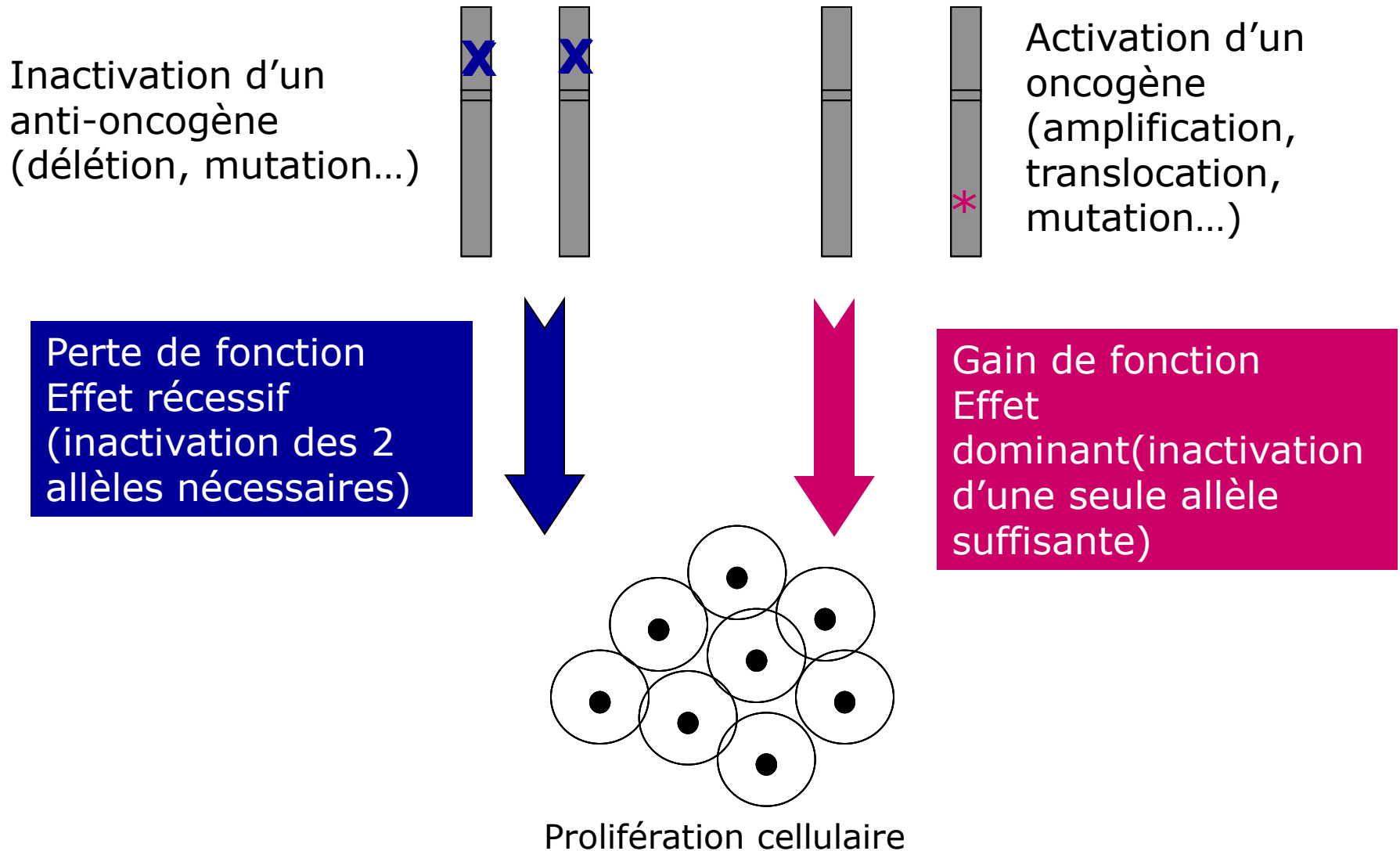
BCR-ABL code pour une protéine anormale

c) activation d'un oncogène par mutation ponctuelle

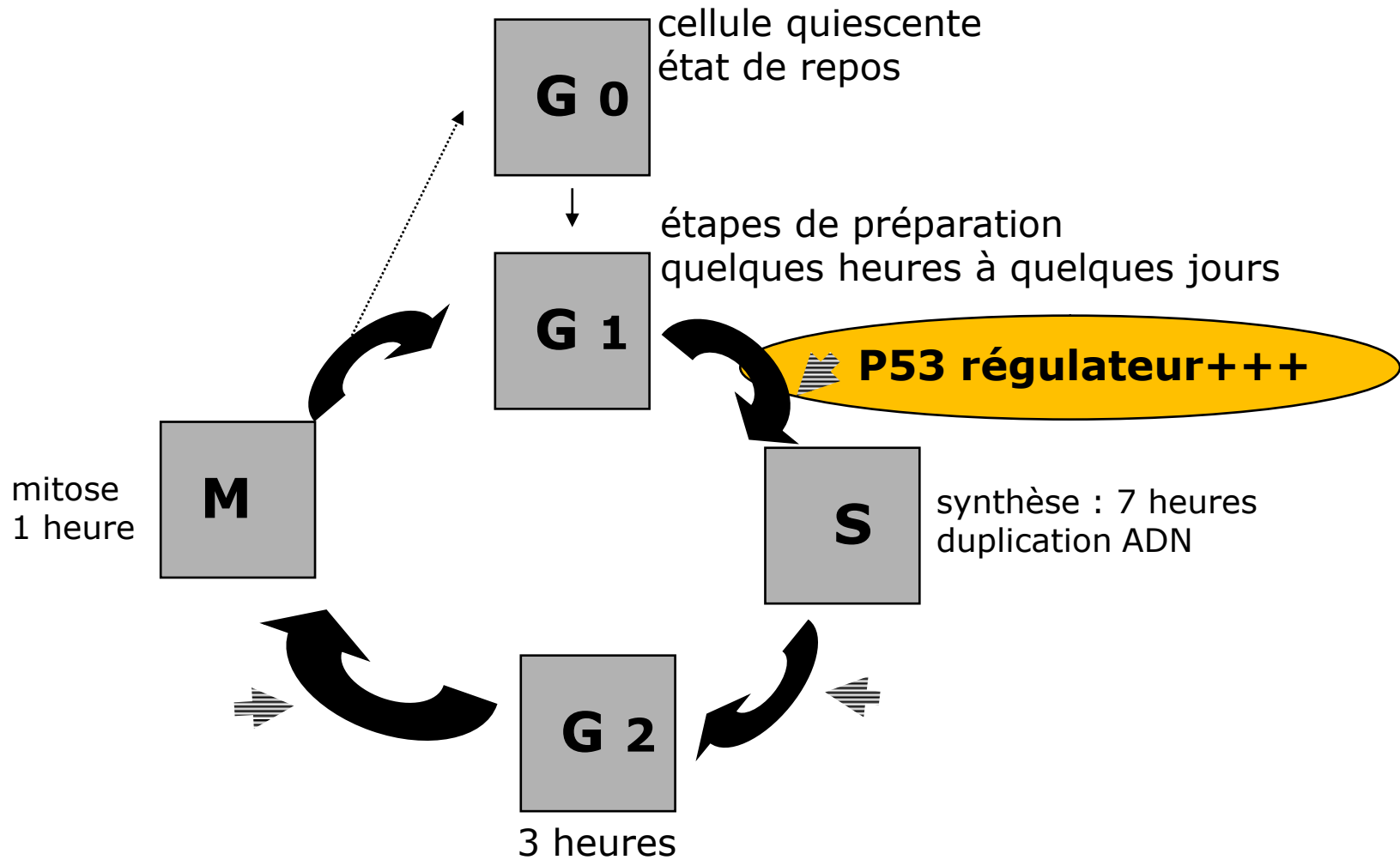


Mutation exon 12 du gène *RAS* : activation permanente de la protéine membranaire RAS. Activation permanente de la cascade mitogène

5.3 Les gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes : « freins » du processus de transformation



p53 gardien du génôme



⇒ : étapes de contrôle : arrêt temporaire (réparations) ou définitif du cycle

Inactivation de p53

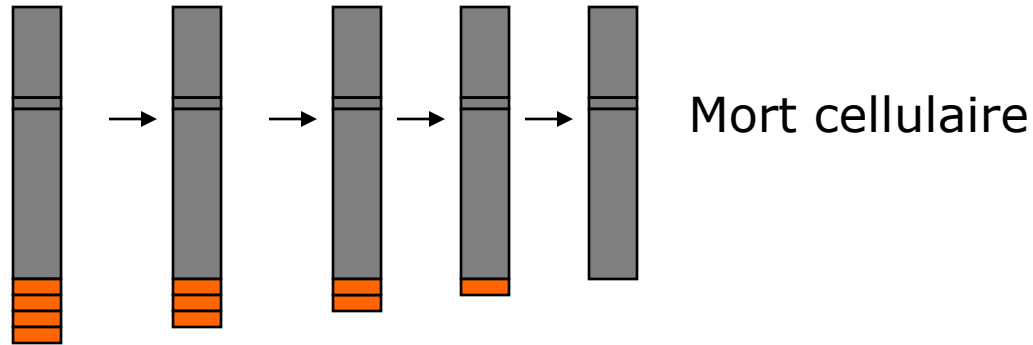


Cycle cellulaire avec
accumulation d'altérations

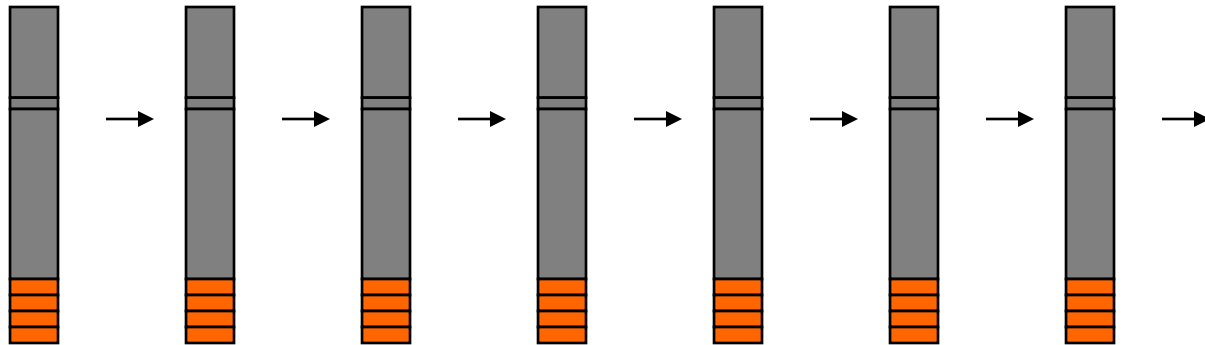
Mutations sporadiques (fréquent+++)
ou constitutionnelles (syndrome de Li-Fraumeni, rare)

5.4 Les syndromes d'instabilité génomique et les gènes de réparation

5.5 Cancérisation: rôle des télomères



Cellule somatique normale : pas d'activité télomérase, raccourcissement des télomères à chaque division cellulaire



Cellule tumorale : -activité télomérase +++ , maintien des télomères à chaque division cellulaire

5.6 Apoptose et cancer

5.7 Coopération des systèmes différents impliqués dans la cancérisation

Activation de plusieurs oncogènes

+

Inactivation de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs

Nécessaires pour l'acquisition d'un phénotype néoplasique complet

Coopération convergeant vers un point-clé :
contrôle du cycle cellulaire
transition G1-S +++

Type de transfert:

Vacuole ?

Co-trad

Lysosome ?

chloroplaste ?

Post-trad

Golgi ?

Co-trad

RE ?

Ext cellule ?

Co-trad

noyau ?

Post-trad

Enveloppe nucléaire ?

Co-trad

mito ?

Post-trad

étiquette

50-100 aa

vacuole

4 aa coté C term

RE

Séquence 3-5 aa basiques coté N term

mito

P transmb à hélice

Golgi

Séquence 5 aa basiques NLS

noyau

Mannose – 6 - P

lysosome

Anticorps polyclonaux= reconnaissent tout ou partie d'une protéine

Mésosome?

Invagination de la mb plasmique dans le cytoplasme des procaryotes:
-site d'accrochage de l'ADN
-localisation de certaines activités métaboliques
-sécrétion de molécules synthétisées dans le cytoplasme

Type de phosphorylations
au pt de contrôle T?

P des lamines (rupture enveloppe nucléaire). P des histones (condensation des chr). P de protéines interagissant avec MT (fuseau mitotique)

Desmosome?

protéines fibreuses transmembranaire reliées de chaque côté à une plaque protéique= rivet

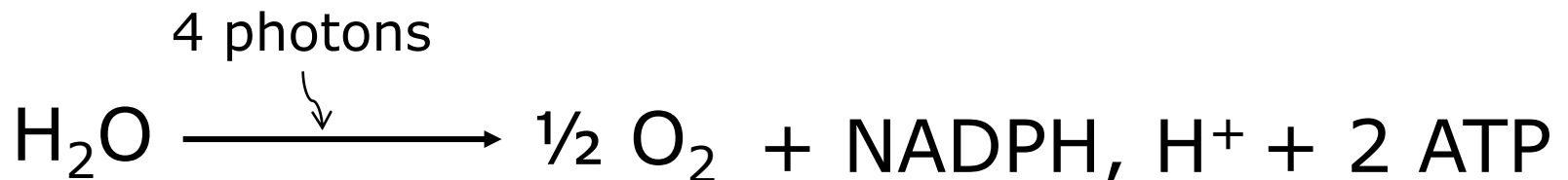
-Augmente la rigidité d'un tissu en répartissant les forces de cisaillement

-Fréquent dans les tissus soumis à des forces mécaniques

Fonction du REL?

- Synthèse des lipides: mb +acides gras+cholestérol+hormones stéroïdes
- Détoxification
- Stockage de Ca^{2+}

Bilan de la phase lumineuse de la photosynthèse:



Nucléole?

•C'est le lieu de synthèse des ARNr et d'assemblage des ribosomes:
Contient l'ADN codant le ARNr- ARN polI
protéines ribosomiales, de structure...

Nucléoplasme?

Intérieur du noyau- très organisé

Constituants de la matrice des cellules animales?

Collagène+Protéoglycanes+Hyaluronate+Fibronectine

Constituants de la paroi des cellules végétales?

Cellulose + hémicellulose + pectine+ lignine

« Au cours de la division cellulaire, les microtubules du cytosquelette se rompent et les monomères de tubuline se réassocient sous la forme du fuseau mitotique. »

Vous commenterez cette affirmation en décrivant les microtubules ainsi que leurs rôles lors des différentes phases de la mitose.

Formation:

- 2 p globulaires alpha et bêta
- Associés en dimère
- Pour former un protofilament
- 13 protofilaments s'associent en parallèle pour former un tube = MT

Caractéristiques:

- diamètre 24nm
- Rectiligne- jamais ramifié
- Longueur 0.1 μm - 30 μm
- Dans toutes les cellules

Propriétés:

- Dynamique: des dimères sont en permanence ajoutés ou enlevés aux 2 extrémités
- Polarisé (tous les dimères sont orientés de la même façon) extrémité + très dynamique les MT grandissent et se raccourcissent par ce côté extrémité – peu dynamique

MT isolés rayonnent à partir d'une région appelée centrosome: MTOC

Mitose et MT:

- ❑ Prophase: condensation des chromosomes+reproduction des centrioles = 2 MTOC+ mise en place des fuseaux mitotiques à partir des MTOC+ rupture enveloppe nucléaire
 - ❑ Métaphase: alignement des chromosomes sur la plaques équatoriales grâce aux MT
 - ❑ Anaphase: ascension des chromatides vers les pôles tirés par le centromère grâce aux MT
- + schéma appareil mitotique avec fibres astrales et fibres polaires

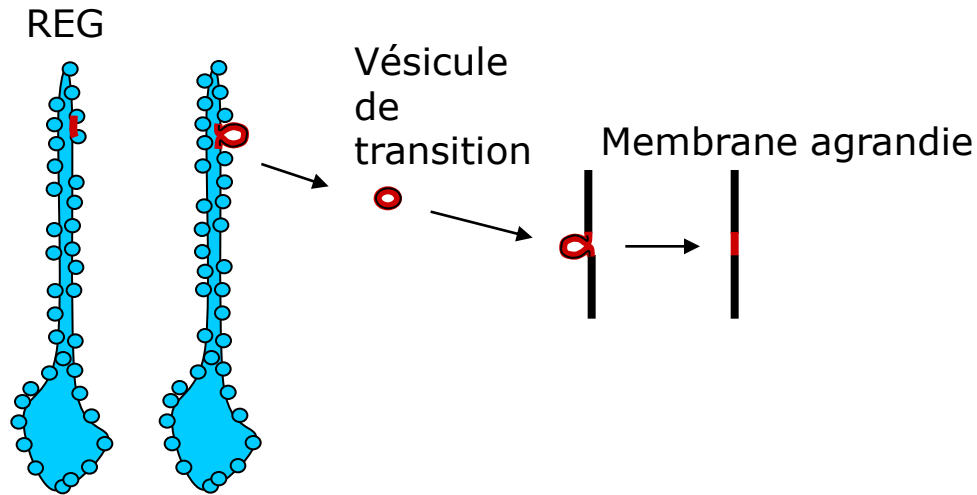
La pompe sodium-potassium est composée de 3 sous unités, chacune dotée de région transmembranaire. Après avoir décrit le système de maturation, de transport et l'adressage de ces types de protéines, vous détaillerez à l'aide d'un schéma le fonctionnement de cette pompe et son rôle dans la vie cellulaire.

Les protéines membranaires :

- synthétisées par les ribosomes accolés à la membrane du REG

- modifications post-traductionnelles telles que la formation de pont disulfure, l'assemblage en oligomères, des glycosylations et le clivage de certaines portions de la protéine

- pas de formation *de novo* des membranes , elles se forment par agrandissement d'un membrane existante. Cet agrandissement se fait par insertion de nouveaux lipides et nouvelles protéines dans le REG et REL puis des portions de membranes migrent dans la cellule sous forme de vésicules, jusqu'à rejoindre la membrane à agrandir et fusionner avec.



Les vésicules de transition fusionnent avec la face cis d'un dictyosome de l'appareil de Golgi puis transit de la face cis, à la face trans par bourgeonnement des citernes. Les protéines membranaires subissent comme dans les REG de nouveau différents types de maturations.

Adressage des protéines membranaires :

cotraductionnelle :

*accrochage du ribosome contre le REG : les premiers acides aminés forment une séquence signal ou peptide signal formé d'acides aminés hydrophobes (16-30aa). Cette séquence est reconnue par la particule SRP, elle même reconnue par un récepteur SRP situé dans la membrane du REG ce qui permet l'ancrage du ribosome et de l'ARNm en cours de traduction sur la face cytoplasmique du REG. Cette séquence est aussitôt clivée la pré pro protéine devient pro protéine.

*la chaîne peptidique en cours de formation traverse la membrane du REG à travers un tunnel protéique, elle ne se trouve donc jamais dans le cytoplasme.

Les protéines transmembranaires possèdent une ou plusieurs portions hydrophobes appelées séquence topogènes. Lors du transfert, ces portions hydrophobes restent bloquées dans la membrane, ce qui entraîne l'arrêt du transfert. Si il y a une deuxième séquence topogène, le transfert reprend ensuite, puis s'arrête à la prochaine portion hydrophobe. La protéine membranaire se trouve donc dans la membrane du REG.

* les protéines membranaires ne possèdent pas d'étiquette, elles restent ancrées dans la membrane de la vésicule et se retrouve dans la membrane plasmique après fusion.

Rôle de la pompe sodium/potassium ATPase :

Ce complexe protéique hydrolyse l'ATP pour faire entrer 2K^+ et sortir 3Na^+ contre leur gradient de concentration . Elle joue un rôle dans le maintien du potentiel de repos des cellules nerveuses, musculaires et cardiaques (hors cours !).

