

CYCLE CELLULAIRE **CONTRÔLE ET REGULATION.**

Prérequis: Phénomène de Mitose acquise.

Les cellules se reproduisent en dupliquant leurs constituants et en se divisant par deux. On distingue deux cas:

- Organismes cellulaires et procaryotes: ici on arrive à deux individus identiques; on a n division qui donnent 2^n individus.
- Organismes pluricellulaires: ici il y a constitution d'un individu « mature » = adulte c'est-à-dire capable d'être autonome pour son fonctionnement biologique et capable de se reproduire. Au sein de cet individu mature, les divisions cellulaires vont être régulées avec pour but: → de renouveler les cellules à durée de vie limitée;
→ de maintenir à peu près constant le nombre de cellules;
→ d'empêcher les proliférations anarchiques (tumeurs par ex.).

Tout ceci constitue l'Hémostasie cellulaire.

Caractéristiques de la division cellulaire:

- obtenir une cellule fille identique, c'est-à-dire un ADN parfaitement répliqué et des chromosomes parfaitement partagés entre les deux cellules;
- la masse cellulaire et des organites doit être doublée;
- tout le processus doit être régulé et surveillé pour éviter toute erreur.

1. Grandes Phases du Cycle Cellulaire.

• Présentation.

Le cycle cellulaire est composé de différentes phases qui se succèdent dans le temps: $G_1 - S - G_2 - M$. Elles peuvent alterner avec une phase particulière: G_0 directement connectée à G_1 . En G_0 la cellule est au repos, différenciée ou la cellule déclenche l'apoptose; la cellule n'est pas en division.

• Durée du cycle:

$G_1 - S - G_2$ sont des phases de préparation à la mitose, elles ont des durées variables. G_1 et G_2 font parties de l'interphase.

La durée du cycle cellulaire dépend de la nature de la cellule et aussi de son âge:

→ cellules épithéliales: renouvellement de la peau, tps = 10h pour le cycle;

→ cellules hépatiques: tps = 1 an pour ce répliquer;

→ cellules type neurones: cellules extrêmement différenciées donc pas de renouvellement (max de neurones à 15-18 ans).

Les cellules les plus rapides sont cellules de l'embryon, tps = 1h (car ici que de la mitose).

• Processus nucléaire:

cf. diagramme

La mitose divise le doublement de l'information génétique dans les deux cellules filles.

• Différentes phases.

• Phases G_1 et G_2 :

"G" = Gap = liaisons qui servent à préparer les étapes suivantes.

- G_1 prépare la synthèse de l'ADN. Ici, la cellule reste sensible aux facteurs environnementaux (notamment aux facteurs de croissance). La cellule poursuit son cycle cellulaire de façon autonome au-delà de G_1 .
- La transition de G_1 à S est provoquée par l'augmentation de la taille de la cellule jusqu'à une taille critique.
- G_2 prépare la mitose, c'est-à-dire qu'il s'agit de l'élaboration de tous les constituants qui participent à la mitose (ici, duplication des centrioles).

• Phases S:

"S" = Synthèse. C'est ici que le patrimoine génétique de la cellule est dupliqué.

• Phases M:

Phase de division à proprement parlé = Mitose.

Elle est divisée en cinq étapes nucléaires et une étape cellulaire. La métaphase est la clef de la régulation. L'étape cellulaire est la "cytodiérèse" où la cellule mère se divise en deux cellules filles.

[connaître le processus de la Mitose, cf. doc. B]

- **Processus Cellulaire.**

- **Duplication des centrosomes:**

Elle se déroule avant l'étape de Mitose. Cette duplication est fondamentale pour la génèse du fuseau mitotique. Ce processus débute en phase G₁, les deux centrioles se séparent ce qui permet le début de la duplication. Cette duplication se poursuit pendant S et G₂. Avant la fin de G₂, on a deux centrosomes fonctionnels (=centre de polymérisation des microtubules mitotiques). Pendant la Mitose, les deux centrosomes migrent aux 2 pôles de la cellule.

- **Duplication des organites:**

Ce processus se déroule généralement avant la Mitose et au niveau cellulaire. Les organites présents se fractionnent de manière à obtenir 2 pools d'organites dans la cellule mère. Il peut y avoir synthèse de novo (= élaboration de nouveaux organites pour mitochondries et chloroplastes). Pendant la phase de cytotérièse, ces 2 pools d'organites seront répartis équitablement dans les deux cellules filles.

2. Contrôle du Cycle Cellulaire.

Il s'agit d'un mécanisme purement intracellulaire, indépendant des facteurs extracellulaires. Les mécanismes vont expliquer comment vont s'enchaîner les différentes phases du cycle.

- **Concept de Contrôleur.**

Il existe deux théories qui s'opposent:

→Chaque étape du cycle cellulaire est responsable du déclenchement de la suivante.

Hypothèse: à chaque étape il y a un contrôleur?

→Modèle du "Supercontrôleur" c'est-à-dire un ensemble moléculaire qui supervise l'ensemble du cycle. Il faut donc contrôler les étapes clefs: G₁, M et la sortie de la Mitose.

En fait, le contrôle du cycle se fait par ces deux systèmes. C'est-à-dire que chaque étape possède son contrôleur et l'ensemble des contrôleurs est supervisé par un supercontrôleur. Un meilleur contrôle est ainsi assuré ce qui limite au maximum les erreurs éventuelles.

- **Les points de contrôles:**

Il y a trois points de contrôles.

-1er point: à la fin de G₁, le point "Start" permet de contrôler deux événements à savoir si l'environnement est favorablement à la duplication et si la taille de la cellule est suffisante. Pour la taille on regarde le rapport RNP. Tant que ces conditions ne sont pas favorables, la cellule ne peut pas passer en division. Dès que ce point est franchi la cellule devient indépendante de l'environnement ("pont de non-retour").

-2ème point: à l'entrée de phase en M. Ici on vérifie que tout l'ADN a bien été répliqué et qu'il y a eu une bonne réplication. Cela est contrôlé par P53, Rb (protéines de contrôles) qui sont des molécules anti-oncogènes c'est-à-dire supresseurs de tumeurs. On vérifie la quantité et la qualité de l'ADN répliqué.

-3ème point: lors de la Mitose, pendant la Métaphase on vérifie que les chromosomes sont parfaitement alignés sur le plan équatorial.

Si la cellule note une anomalie à un point de contrôle alors il y a arrêt du cycle cellulaire et déclenchement de l'apoptose.

- **Les contrôleurs:**

De nos jours on a isolés des contrôleurs pour chaque phase et un supercontrôleur (MO15). Il a été isolé par une équipe française à Montpellier.

Chaque contrôleur de phase est un hétérodimère constitué d'un CdK (Cyclin Dependant Kinase) et d'une partie régulée = la Cyclin, elle est la protéine spécifique. Cet hétérodimère n'est fonctionnelle que lorsque le Cdk et la cyclin sont associées. Pour chaque phase il y a deux principaux contrôleurs MPF (M phase Promoting Factor) pour la transition G₂ → M, SPF (Start Promoting Factor) pour le passage de G₁ → S.

- **MPF.**

- **Oscillateur pendant le cycle:**

cf. poly B

[Même phénomène pour SPF]

La ribonucléotide réductase est le témoin interne, il s'agit d'une protéine exprimée en quantité constante quelque soit le cycle. Elle quantifie de façon relative la quantité en Ca et Cb avec une densité des traits. Cette manipulation a été réalisé avec des cellules synchrones, c'est-à-dire qui ont la même période de cycle cellulaire (la synchronisation de fait par une brève culture dans un milieu sans sérum).

Pour que le MPF soit fonctionnel il faut qu'il soit phosphorylé sur la cycline et qu'il y ait un phosphate sur le Cdk. Pour le désactiver, il faut détruire la cycline associée. Cette désactivation est induite par l'ubiquitine.

[ubiquitine: petite protéine cellulaire qui s'associe avec les protéines qui doit être détruites (= marqueur) et qui seront détruites par le protéasome]

Ces phosphorylations sont effectuées par Mo15, le Spercontrôleur.

Le MO15 permet de réguler le MPF par la phosphorylation variable.

- **Cycle cellulaire du MPF:**

Le MPF induit la phosphorylation de nombreux systèmes cellulaires: comme l'histone H1 (nucléosome) qui, en se phosphorylant, s'associe à la fibre nucléosomale et favorise le compactage de l'ADN; comme les laminas nucléaires sur la face interne de l'enveloppe nucléaire; comme les Topoisomérases II qui sont des enzymes du processus de réplication, elles déroulent l'ADN.

La transition G2 – M n'est possible que si:

la réplication de l'ADN est totale,

si il y a une bonne réplication alors il y a liaison sur l'ADN.

- **SPF.**

Il est le contrôleur du passage "Start" constitué d'une cycline de phase G1 et d'un Cdk. Il active les gènes des protéines impliquées dans la réplication. Il régule l'adénine des ADNpolymérase et va contrôler la bonne duplication des centromères.

3. Régulation du Cycle Cellulaire.

Elle implique des facteurs extracellulaires qui sont les "facteurs de croissance" (hormones, protéines qui stimulent la croissance cellulaire). cf. SVF

- **Définition.**

- **Facteurs de croissance:**

Les facteurs de croissance sont, par définition, une substance protidique qui agit sur un événement du cycle cellulaire. Généralement entraîne un effet stimulant. Sont des molécules soit prouites par les cellules environnementales soit autoproduites.

- **Différentes catégories:**

cf. tableau poly. E

Les facteurs de croissance peuvent avoir un effet "ubiquitaires":

PDGF → dérivés des plaquettes,

EGF → dérivés des tissus épidermiques,

Erythropoïétin → hormone qui stimule la production des globules rouges.

Au niveau de leur mode d'action, on distingue 3 types de facteurs de croissance:

- facteurs de croissance de "Compétence",
- facteurs de croissance de "Progression",
- facteurs de croissance de "Survie".

Tous ces facteurs agissent en amont du point de restriction.

Les facteurs de Progression sont indispensables sur le point de restriction ("start"). Ils n'agissent que si la cellule a été préalablement sensibilisé par les facteurs de Compétences.

Les facteurs de Compétences permettent de donner des conditions favorables aux futur cycle cellulaire. Ces facteurs de Compétences stimulent l'expression de récepteurs spécifiques aux facteurs de Progressions.

Donc les facteurs de Compétences et de Progression stimulent le cycle cellulaire.
Les facteurs de Survie agissent après le cycle cellulaire et inhibent l'apoptose (à G₀).
Ex: Fibroblastes: 3T₃ fibroblastes de souris repiqués au 1/3 tous les trois jours. Au bout de 3 semaines on observe une crise apoptotique = 99% de cellules mortes et 1% de survivants. Ces dernières sont des cellules dites transformées qui sont devenues insensibles aux facteurs apoptotiques (lignées établies = ensemble de cellules génétiquement identiques et définies).
En culture cellulaire ces trois types de croissances sont nécessaires (→ SVF).

- **Transduction des signaux de cellules.**

cf. poly. E

- **Facteurs qui agissent via un récepteur membranaire:**

Il existe trois récepteurs membranaires différents:

- récepteurs à Tyrosine Kinase qui s'autoactive une fois ligand fixé sur un récepteur.
- récepteurs liés aux protéines G, ces facteurs produisent un message secondaire (AMPc, IP₃, DAG).

Tous ces signaux issus des récepteurs membranaires induisent des enzymes cytoplasmiques: "sitch kinases" qui stimulent, en phosphorylant des acteurs du cycle cellulaire.

SRF+CREB: facteurs cytoplasmiques activateurs de gènes régulateurs du cycle cellulaire.

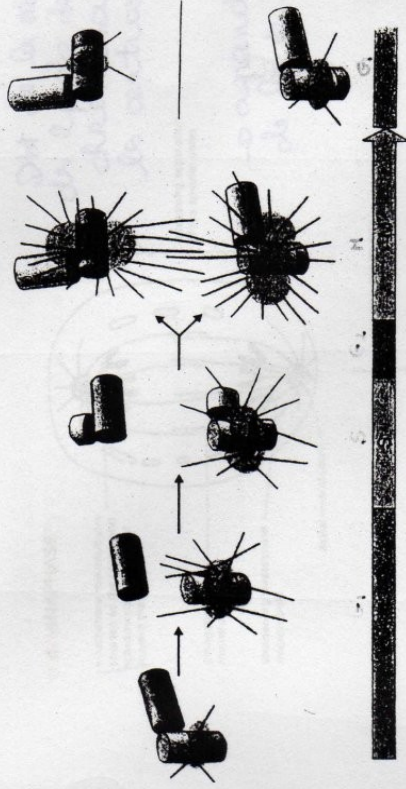
- **Facteurs qui possède un récepteur intracellulaire:**

Exemple des hormones lipophiles qui traversent la membrane mais qui doivent avoir un récepteur cytoplasmique (pour les hormones stéroïdiennes) ou nucléaire (pour les hormones thyroïdiennes). Ces récepteurs agissent sur le génome directement.

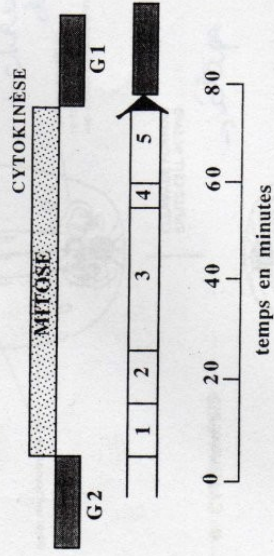
En culture cellulaire ces facteurs de la croissance sont apportés par le SVF qui va permettre, in vitro, de donner les conditions favorables à la prolifération cellulaire: toutes privations de SVF, in vitro, va bloquer la division cellulaire et inexorablement déclencher l'apoptose.

La division cellulaire est parfaitement contrôlée et régulée afin que ce processus se déroule le plus parfaitement possible. Toute variation de ces régulations induit la transformation cellulaire dont le premier état est l'immortalité, c'est-à-dire la division infinie.

RÉPLICATION DES CENTRIOLES



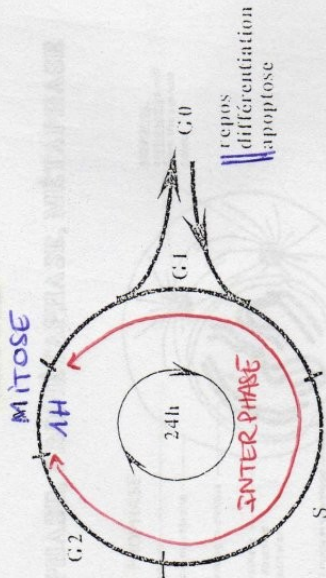
IMPORTANCE RELATIVE DES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA PHASE M



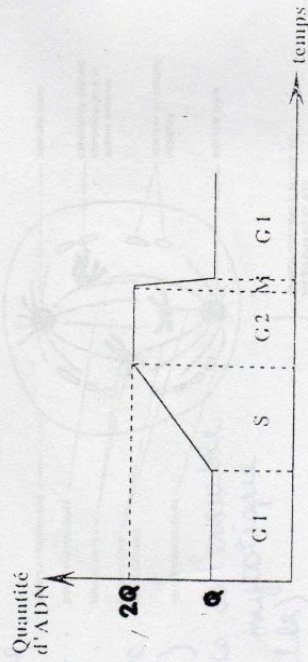
- 1. prophase
- 2. prométaphase
- 3. métaphase
- 4. anaphase
- 5. télophase

PRO-MET-AN-TE

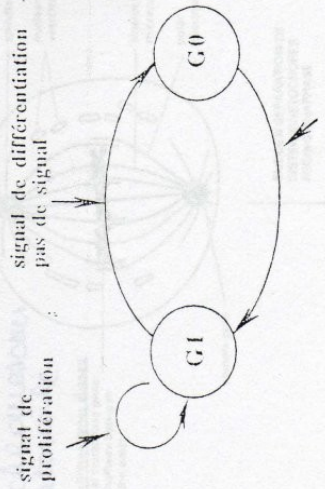
Les phases du cycle cellulaire:



pour cellule embryonnaire (type fibroblaste)

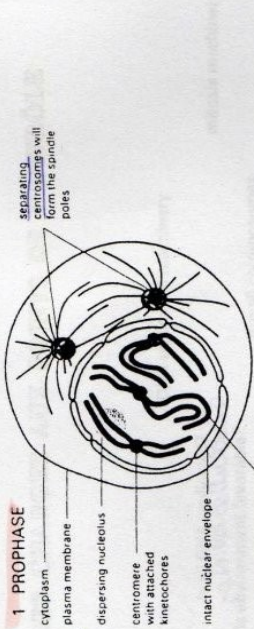


- Lien entre les phases G0 et G1



MITOSE

PROPHASE, PROMÉTAPHASE, MÉTAPHASE



condensation
des chromosomes
et séparation
des centrosomes

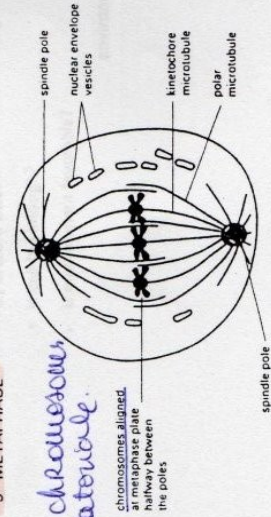
condensing chromosome with
two sister chromatids held
together at centromere

NUCLEAR ENVELOPE
BREAKS DOWN
(due à la
@ des lamines)
B



rupture de
l'enveloppe
nucléaire
(à relier avec
la lamine)
mise en place de l'ensemble
du fuseau mitotique
(= microtubules)

CHROMOSOMES MOVE TO
METAPHASE PLATE



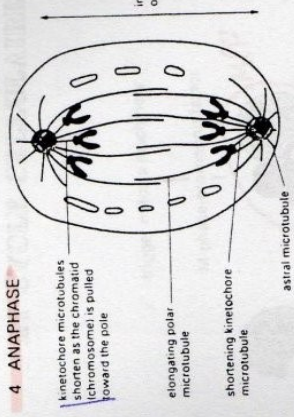
alignement des chromosomes
sur le plan équatorial

SUDDEN SEPARATION OF
SISTER KINETOCHORES
BEGINS ANAPHASE

MITOSE ET CYTOKINÈSE

ANAPHASE TÉLOPHASE ET CYTOKINÈSE

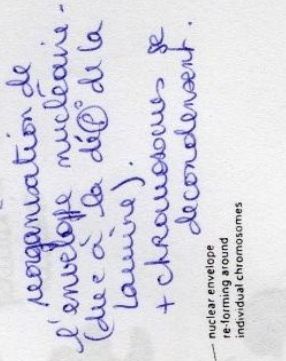
Dbt de la migration
des 2 pòles de
chromosomes vers
les centrosomes
→ agrandissement
de la t.



4 ANAPHASE

increasing separation
of the spindle poles

NUCLEAR ENVELOPE
RE-FORMS

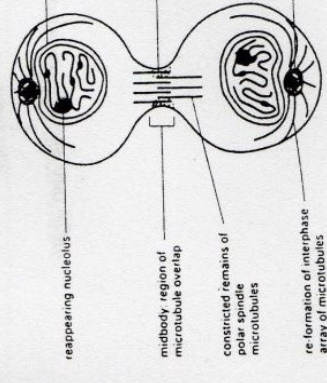


5 TELOPHASE

reorganisation de
l'enveloppe nucléaire
(due à la dé@ de la
lamine)
+ chromosomes se
décondensent.

CLEAVAGE FURROW
SPLITS CELL IN TWO

→ étape point cellulaire

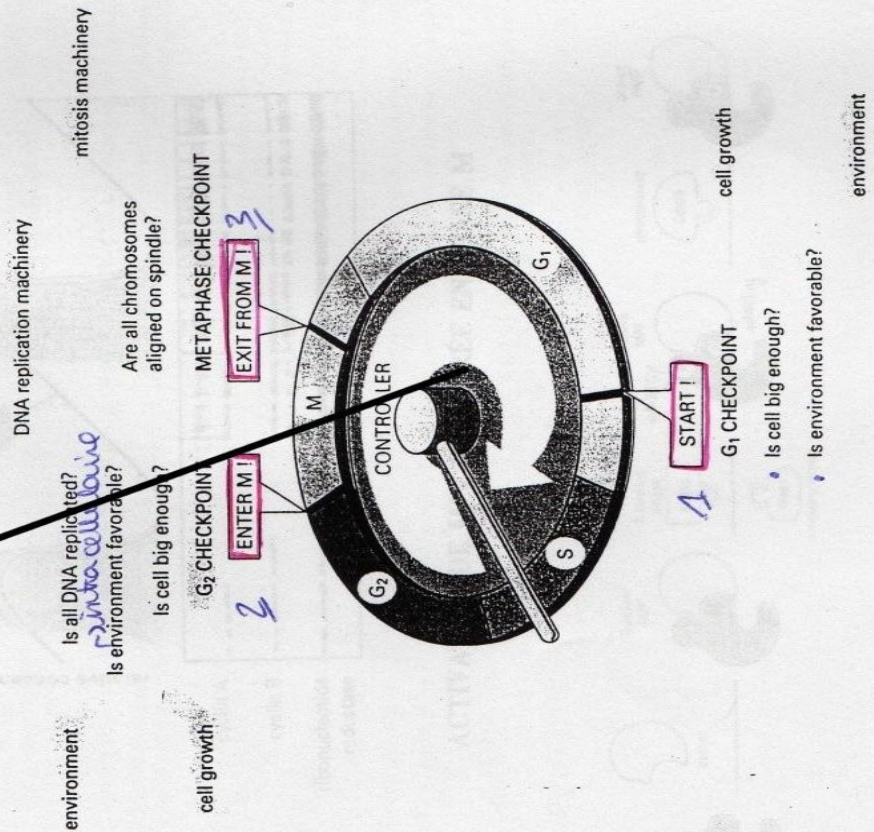


6 CYTOKINESIS

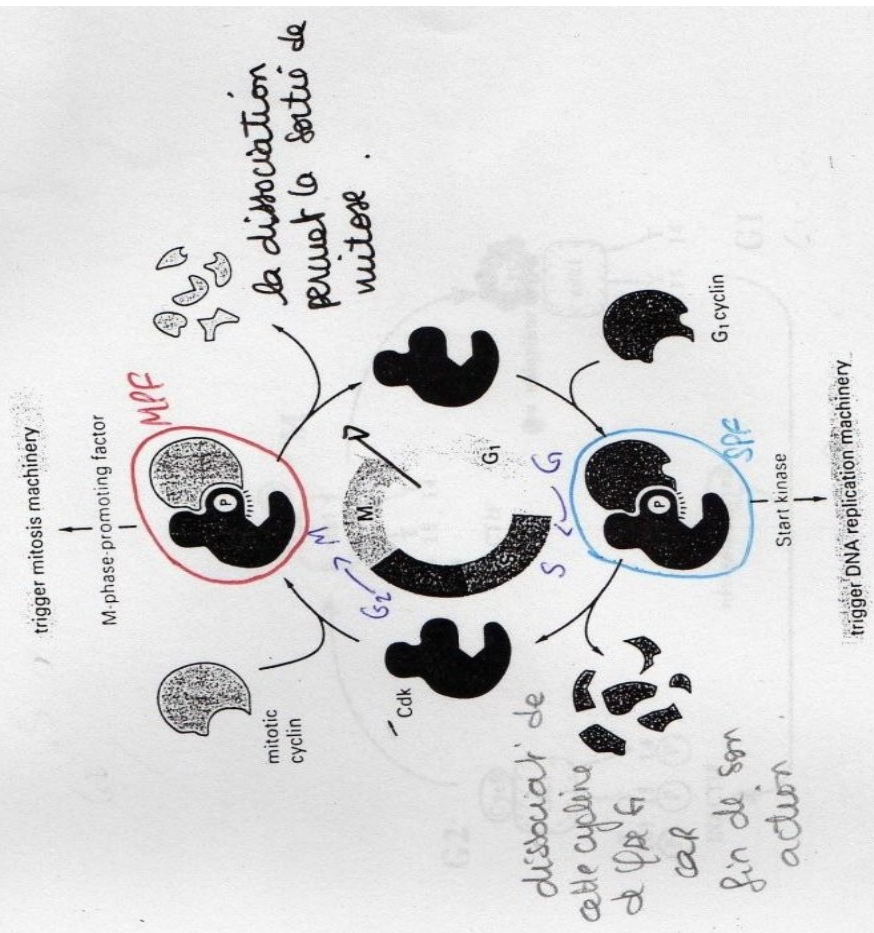
ici anneau
contractile



CAHIER DES CHARGES AUX POINTS DE CONTRÔLE

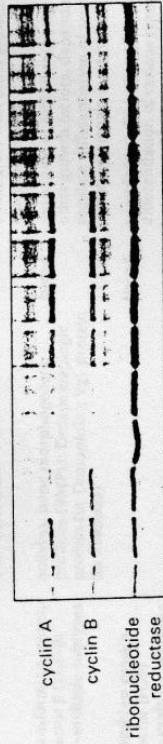
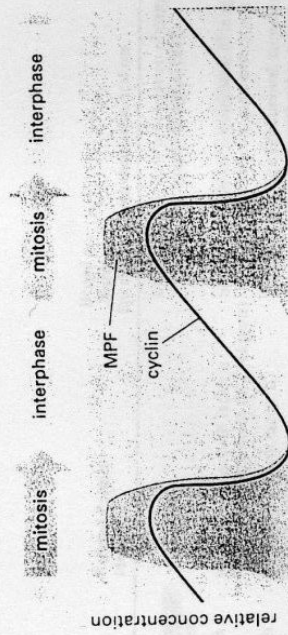


COMPLEXE CDK- CYCLINES ET CYCLE CELLULAIRE

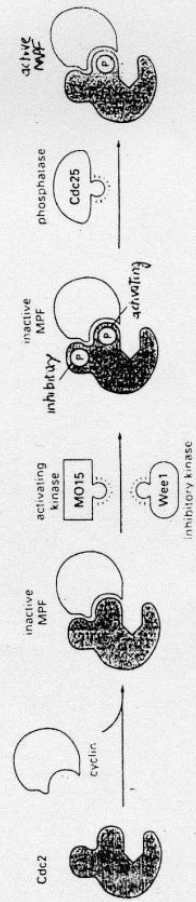


OSCILLATION DE MPF PENDANT LE CYCLE CELLULAIRE

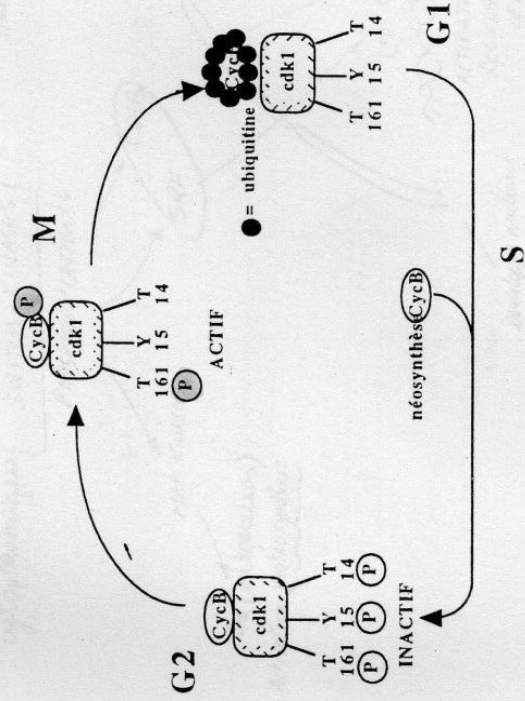
EXPRESSION DES CYCLINES



ACTIVATION DE MPF ET ENTRÉE EN PHASE M

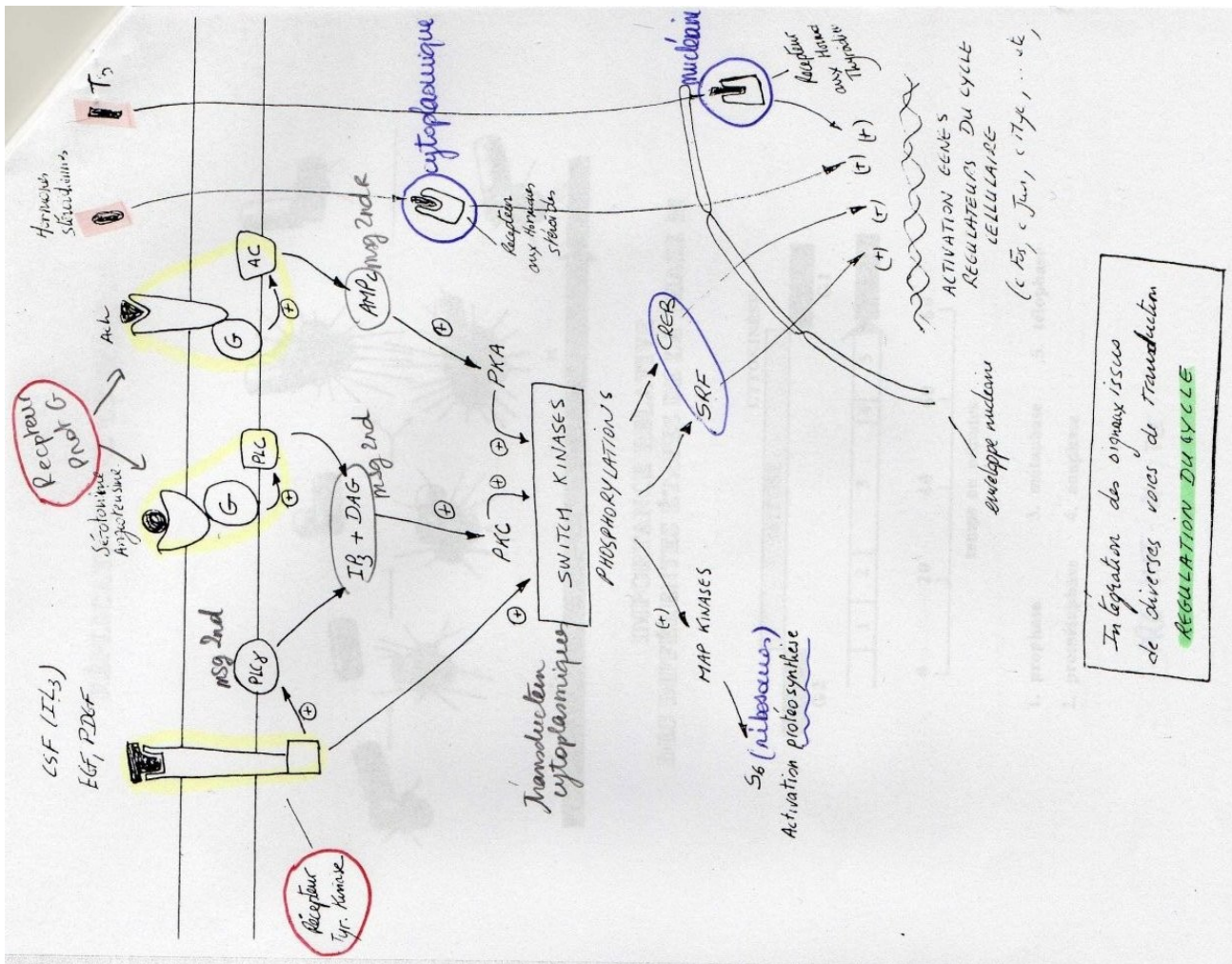


ACTIVITE DE CDK/CYCLINE B AU COURS DU CYCLE CELLULAIRE



Les facteurs de croissance

Factor	Related Family Members	Broad or Narrow Specificity	Representative Actions
Platelet-derived growth factor (PDGF) —three subtypes		broad	stimulate proliferation of connective-tissue cells and some neuroglial cells
Epidermal growth factor (EGF)	transforming growth factor α (TGF- α), Lin-3 protein (in <i>C. elegans</i>)	broad	stimulate proliferation of many cell types; act as inductive signal in embryonic development
Insulinlike growth factor I (IGF-I)	insulinlike growth factor II (IGF-II); insulin	broad	promote cell survival; stimulate cell metabolism; collaborate with other growth factors to stimulate cell proliferation
Transforming growth factor β (TGF- β) —multiple subtypes	activins; bone morphogenetic proteins (BMPs); Decapentaplegic protein (in <i>Drosophila</i>); Vg1 protein (in <i>Xenopus</i>)	broad	potentiate or inhibit responses of most cells to other growth factors, depending on cell type; regulate differentiation of some cell types; act as inductive signals in embryonic development
Fibroblast growth factor (FGF) —multiple subtypes		broad	stimulate proliferation of many cell types; inhibit differentiation of various types of stem cells; act as inductive signals in embryonic development
Interleukin-2 (IL-2)		narrow	stimulate proliferation of activated T lymphocytes
Nerve growth factor (NGF)	brain-derived neurotrophic factor (BDNF); neurotrophin-3 (NT-3); neurotrophin-4 (NT-4)	narrow	promote survival and nerve process outgrowth of specific classes of neurons
Erythropoietin Hormone Interleukin-3 (IL-3)	hemopoietic colony stimulating factors (CSFs)—multiple types	narrow	promote proliferation, differentiation, and survival of red blood cell precursors



Intégration des signaux issus de diverses voies de Transduction
REGULATION DU CYCLE

(c F3, c Jun, c Myc, ... etc)