

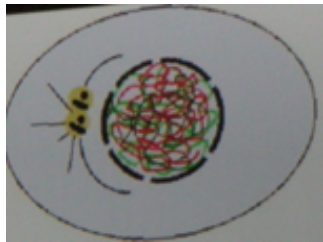
Les points de contrôles du cycle cellulaire

Check Point G1/S	C'est le point de départ du cycle ou point Start . Le moment où la cellule prend la décision d'entrer en division. Il faut vérifier : ✓ Que le matériel nucléaire n'est pas endommagé ✓ Que la cellule a assez d'espace pour se diviser ✓ Qu'elle a de quoi se nourrir . Une cellule eucaryote a besoin d'un signal pour se diviser (alors que le rêve d'une bactérie est de donner 2 bactéries) endogène (ex la forme de l'ADN) ou exogène (hormonal, facteur de croissance, cytokines)	
Check Point Intra S	La phase S est la phase de réplication de l'ADN , il faut que la cellule soit capable de s'arrêter au moindre problème de réplication (une bulle, une lésion...) pour ne pas donner à la descendance une information génétique erronée. Le cycle s'arrête, soit la cellule est capable de réparer, et elle repart, soit elle entre en sénescence (la cellule reste métaboliquement active)	
Check Point G2/M	Etude des œufs de Xenope	Ils ont permis de découvrir l'existence du facteur MPF (Facteur promoteur de la phase M), une kinase phosphorylant des thréonines et sérines spécifiques. Il lève le blocage en G2 et permet d'activer la mitose comme la méiose. MPF est dans tous les organismes eucaryotes, actif en mitose M, inactif en phase S . (On détecte un pic de MPF à chaque mitose)
	Etude des oursins	Par étude de la synthèse protéique au cours du développement de l'oursin, on a remarqué l'existence de protéines au fonctionnement cyclique : les cyclines A et B . On les trouve en quantité en interphase , elles s'accumulent et atteignent un niveau maximal en mitose et se dégradent très vite.
	Etude d'une levure spécifique	C'est une levure qui a une phase G2 très longue. Grâce à une mutation thermosensible du gène Cdc2 (ou Cdk1) et un test de complémentation, on a découvert le gène Cdc2. Au final : MPF = cdk 1 (= cdc2) + Cycline B

La phase M = Mitose = Division

La mitose combine 2 phénomènes, la **caryocinèse** ou division du **noyau** et la **cytocynèse** ou **cytodiérèse** division de la **membrane plasmique**. Lors de la caryocinèse on passe par l'étape des **chromosomes mitotiques**, au point culminant de leur **condensation (= chromosomes métaphasiques)**. Il existe **2 molécules essentielles** : la **cohésine** elle permet l'attachement des 2 chromatides soeurs entre elles et la **condensine**, elle permet la condensation maximale des chromosomes.
Le kinétochore est le lieu d'attachement central des 2 chromatides ensemble.

Prophase



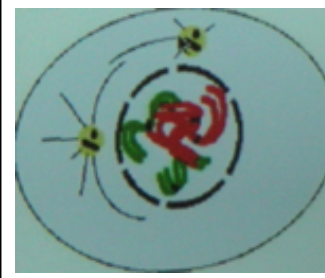
1. On ne peut entrer en prophase que si le complexe **MPF a été activé**. On remarque le centrosome qui a déjà été dupliqué en fin d'interphase. Les chromosomes sont en train de s'individualiser de se condenser (condensine)



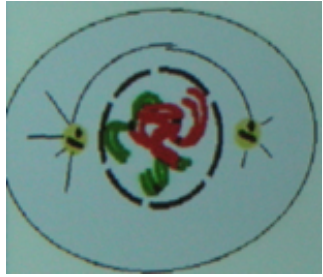
2. On voit apparaître les chromosomes condensés chaque chromosome étant constitué de 2 chromatides, la cohésine relie les 2 chromatides entre elles.



3. Il y a séparation des 2 centrosomes avec leurs microtubules rayonnants (asters) qui vont migrer à chaque pôle de la cellule.



4. Les deux centrosomes qui se séparent vont former des microtubules rayonnants. Cela permet la migration des 2 asters à chaque pôle de la cellule tout en se repoussant

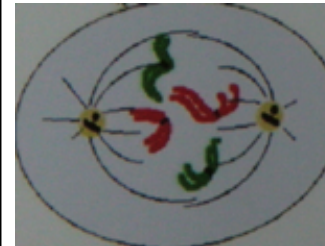


5. En fin de prophase on obtient donc les microtubules polaires qui entourent le noyau, la membrane nucléaire est toujours là. On voit une zone d'interaction entre les **2 microtubules rayonnants** qui se repoussent l'un l'autre grâce aux microtubules et permettent de **maintenir les 2 asters à chaque pôle de la cellule**.
NB: un aster = un centrosome avec ses microtubules rayonnants

Pro- Métaphase



1. Il y a **disparition de la membrane nucléaire**, c'est donc une division **ouverte** (ce n'est pas commun à tous les organismes eucaryotes). On a de nombreux microtubules **polaires** qui s'allongent en direction des chromosomes condensés. On définit un **attachement bipolaire** lorsqu'un kinétochore est attaché par les microtubules des 2 centrosomes opposés, et un **attachement unipolaire** lorsqu'ils sont attachés par un seul. On dit qu'il y a capture du chromosome.



2. On voit là les premières captures, ou attachements qui sont tous unipolaires.

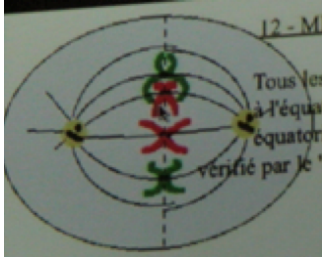


3. On observe, toujours en pro métaphase, la première **capture bipolaire**. Ce qu'on veut c'est que tout les chromosomes aient un attachement bipolaire, sinon on ne peut pas commencer l'anaphase



4. Au niveau du premier chromosome capturé, le kinétochore se place sur le plan équatorial. Le **complexe cohésine se dégrade mais seulement au niveau des bras**, ce qui libère les 2 chromatides de chaque côté du kinétochore. Elles restent accrochées au niveau de ce dernier où la cohésine est encore présente. Un même kinétochore est attaché à 15 à 40 MT. Le kinétochore se place au milieu de la cellule grâce à la **poussée d'éjection polaire** (équilibre des forces polaires de tension).

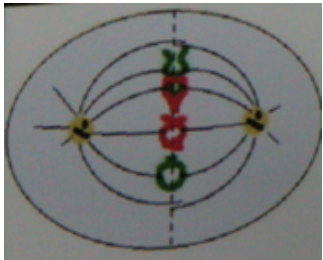
Métaphase



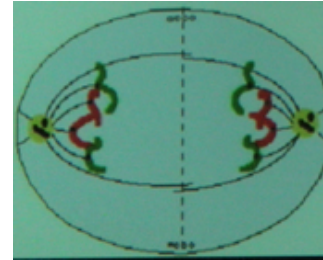
Il faut impérativement attendre que tous les chromosomes soient alignés et reliés aux deux pôles, sinon on ne peut pas continuer, car il y a un signal spécifique, **le check point mitotique** envoyé par les chromosomes qui ne sont pas encore bien positionnés et qui va bloquer le passage en métaphase.

On voit bien sur l'illustration que tous les chromosomes sont placés à l'équateur du fuseau et constituent la plaque équatoriale. L'ensemble du système est vérifié par le check point mitotique.

Anaphase

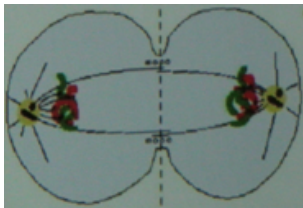


En **anaphase A** tous les kinétochores se détachent (la cohésine a disparu car la séparase a été activée), la dépolymérisation des microtubules entraîne les chromatides dans une direction opposée, on voit pas encore vraiment 2 cellules filles.

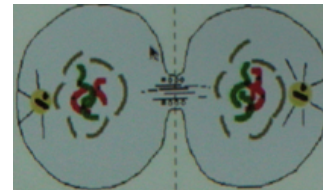


En **anaphase B**, les asters s'éloignent en emportant leurs chromosomes avec eux. En fin d'anaphase, on voit l'anneau contractile qui commence à se mettre en place (cytotélocytose).

Télophase



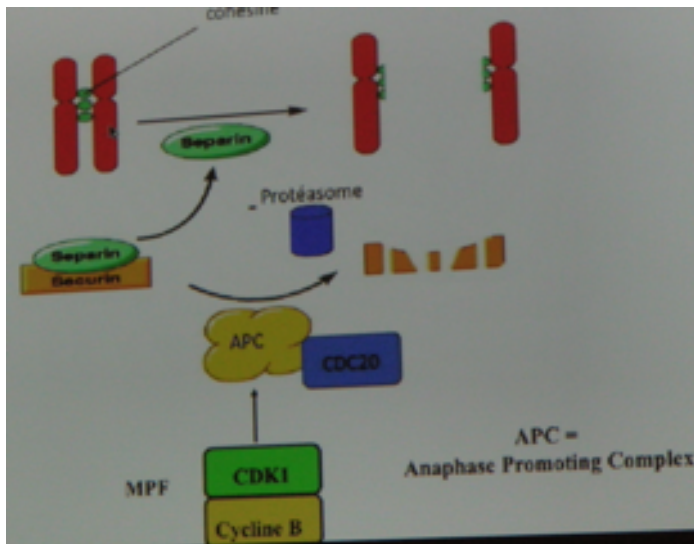
On voit bien **l'anneau de ceinture** qui se forme au plan équatorial et qui par l'action des protéines contractiles va se resserrer.



C'est la fin de la télophase, l'anneau de ceinture s'est beaucoup resserré, on recommence à former la membrane nucléaire.

Mécanismes de régulation du cycle

Le Check Point Mitotique (Transition métaphase / anaphase)



Dans l'ordre :

- Le **Facteur MPF (Cycline B + Cdk1)** activé va phosphoryler APC.
- Ainsi phosphorylé, le facteur APC peut s'associer à CDC20
- APC-CDC20 regroupé est capable d'ubiquitiner la sécurine, alors dégradée par le protéasome
- La **séparine** libérée de la sécurine est capable de dégrader la **cohésine** au niveau du kinétochore.

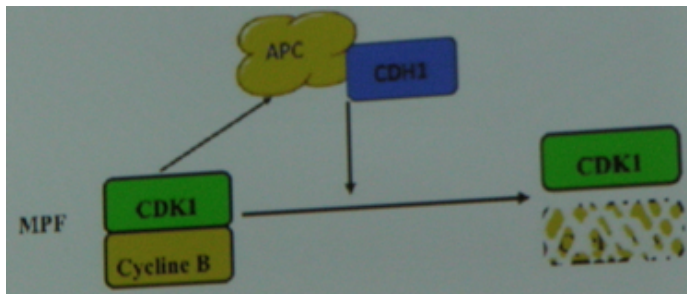
Pourquoi le complexe APC Cdc20 est actif qu'en anaphase, alors que le complexe MPF est lui actif dès le début de la mitose?

C'est à cause du **check point mitotique !**

Tant que les kinétochores ne sont pas encore bien attachés et bien au centre, ils produisent **Mad2**. Mad 2 est capable d'inhiber fortement le complexe APC Cdc20, empêchant ainsi l'ubiquitination de la sécurine et la libération des kinétochores.

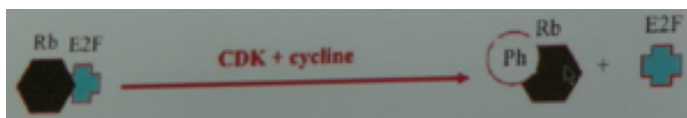
Il suffit qu'un seul chromosome produise Mad2 pour inhiber tout l'APC Cdc20 !

Dégradation de MPF



C'est aussi l'**APC** qui va être capable de dégrader la cycline B et donc le complexe MPF. Mais c'est paradoxal car c'est MPF qui avait activé l'APC! L'APC est maintenant associé à **CDH1** et il va y avoir ubiquitination de la cycline B, envoyée au protéasome. Cdk1 seul est inactif .

Régulation de l'activation/inhibition des gènes de la mitose



E2F est un activateur transcriptionnel. Lorsqu'il est fixé à Rb, il est inhibé. Donc le facteur **Rb (rétinoblastome)** qui est un **gène suppresseur de tumeur**. Le complexe **CDK+cycline** phosphoryle le facteur Rb qui libère alors E2F