



Cycle cellulaire

TTR jeux olymp'tut

SOMMAIRE

- Introduction
- 1. Cycle cellulaire et mutants
- 2. Points de contrôles (checkpoint)
- 3. Transition G1/S
- 4. P53 et Cancers

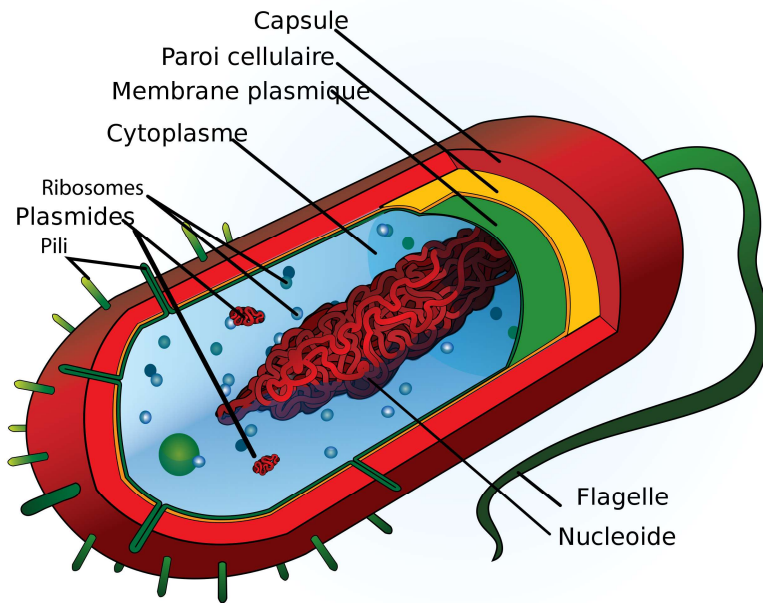




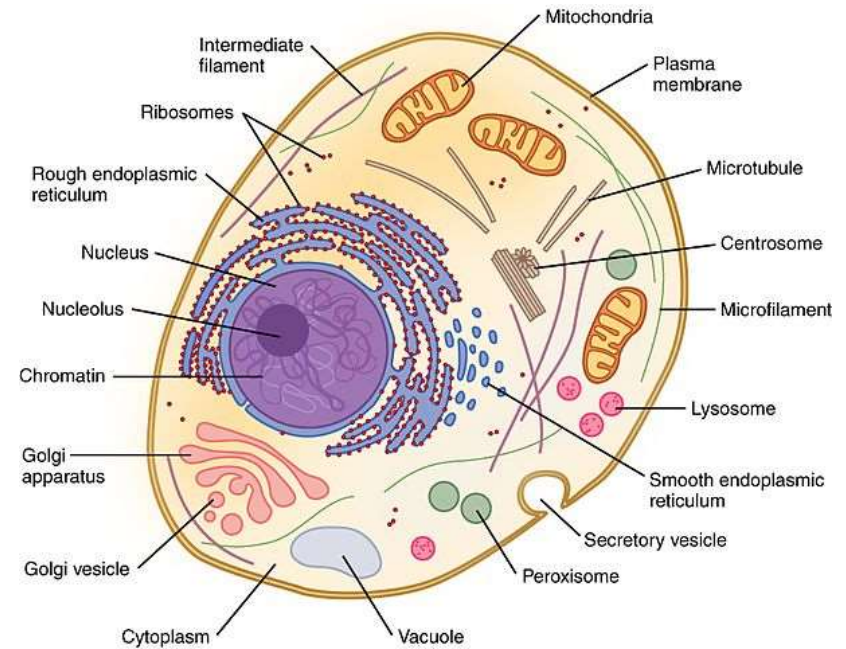
Introduction



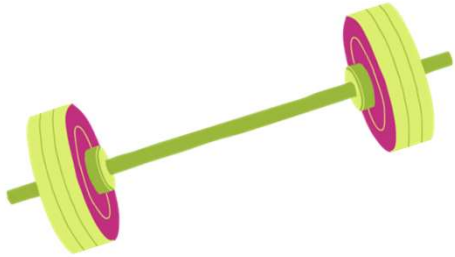
Citation : « Le rêve d'une bactérie est de devenir deux bactéries » **François Jacob** (prix Nobel français de biologie moléculaire)



Division par défaut



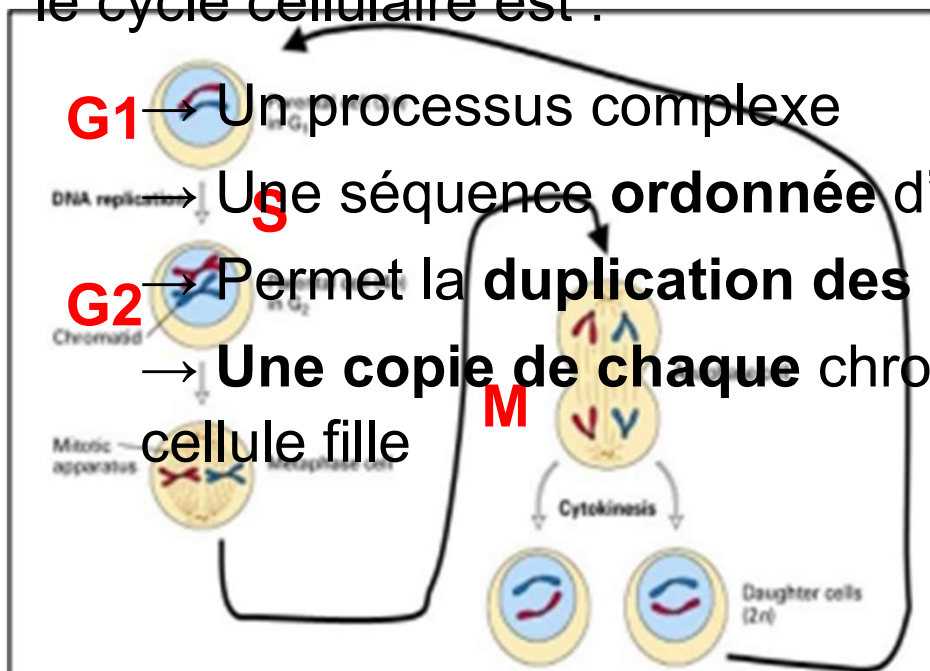
Division essentielle



Introduction

Cycle cellulaire

le cycle cellulaire est :



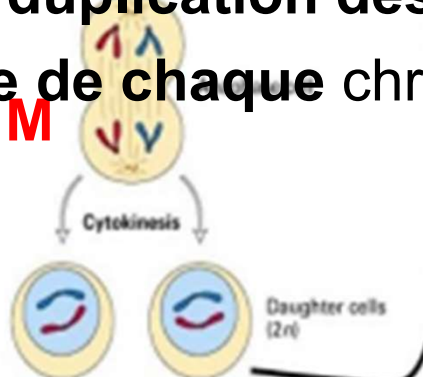
G1 → Un processus complexe

DNA replication → **S** Une séquence ordonnée d'événements : Synthèse de l'ADN

G2 → Permet la duplication des chromosomes

Chromatid → Une copie de chaque chromosome est ségrégée dans chaque cellule fille

Mitotic apparatus → **M**



1) Diploïde : 1 paire de chaque chromosome en **G1** = $2n$ chz

2) **S** = Synthèse de l'ADN (Réplication) = $4n$ chz

3) Rentre en **G2** où chaque chromosome est ségrégée dans chaque

4) **M** = sépare les chz au cours de l'anaphase

5) Séparation des cellules filles qui ont chacune $2n$ chz lors de la dernière étape de **M** = cytokinèse



QCM Shoko-Bons





QCM schoko-bons

QCM 1 : À propos du cycle cellulaire indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Les cellules eucaryotes effectuent une division par défaut
- B) Les cellules procaryotes effectuent une division par défaut, en effet elles attendent la présence de signaux pour se diviser
- C) Lors du cycle cellulaire les chromosomes ne sont pas dupliqués
- D) Les évènements du cycle se font au hasard
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses





QCM schoko-bons

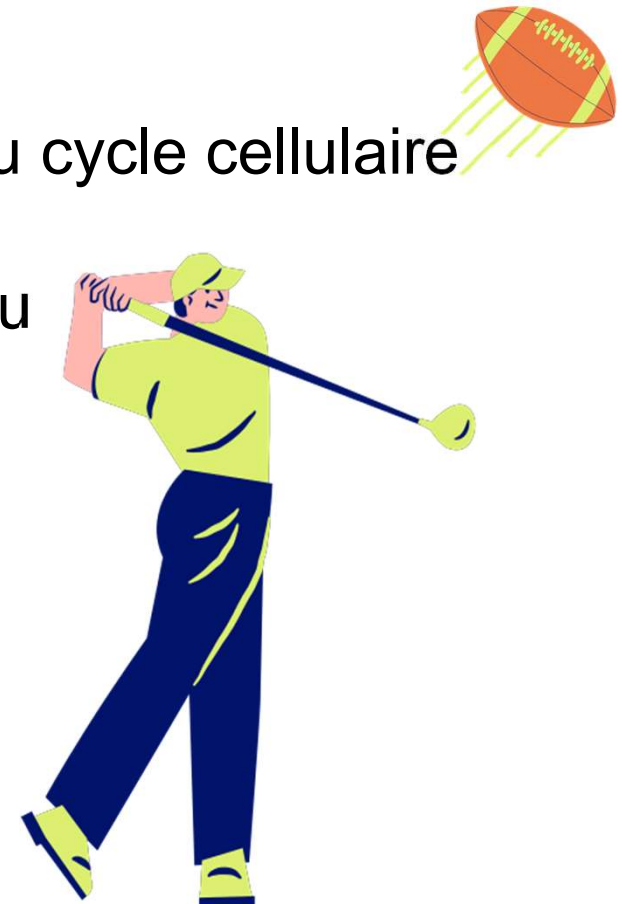
QCM 1 : À propos du cycle cellulaire indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

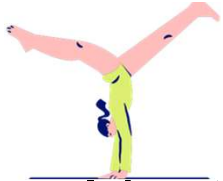
- A) Les cellules eucaryotes effectuent une division par défaut → essentielle
- B) Les cellules procaryotes effectuent une division par défaut, en effet elles attendent la présence de signaux pour se diviser → donc elles n'ont pas de signaux, elle le font « par défaut »
- C) Lors du cycle cellulaire les chromosomes ne sont pas dupliqués → Si !
- D) Les évènements du cycle se font au hasard → il y a un ordre
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



SOMMAIRE

- Introduction
- 1. Cycle cellulaire et mutants
 - A. Identification des mutants de progression du cycle cellulaire
 - B. Isolement des souches mutantes
 - C. Détermination microscopique des phases du cycle cellulaire ex : mutant CDC13
- 2. Points de contrôles (checkpoint)
- 3. Transition G1/S
- 4. P53 et cancers





1. Cycle cellulaire et mutants

A. Identification des mutants de progression du cycle cellulaire

Mutation conditionnelle : Mutation dont l'effet **délétère** sur le cycle cellulaire ne s'exprimera que dans **certaines conditions**

Mutation thermosensible :

Mutation cryosensible :

Sensibles au **hautes** températures

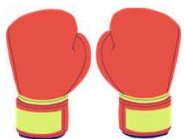
Sensibles aux **basses** températures

Température **permissible** : La mutation ne s'exprime pas, le phénotype est **sauvage** (=normal) ++

Température **non permissible** : lorsque la mutation s'exprime, le phénotype est **muté** ++

Recherche sur levures (Cellules **eucaryotes** unicellulaires, le fonctionnement cellulaire humaine est similaire au fonctionnement de base des levures)





1. Cycle cellulaire et mutants

A. Identification des mutants de progression du cycle cellulaire

Expérience de Li Hartwell

1) Il a fait pousser des levures à 23°C en présence d'un mutagène pour augmenter le nombre de mutations.

Conclusion

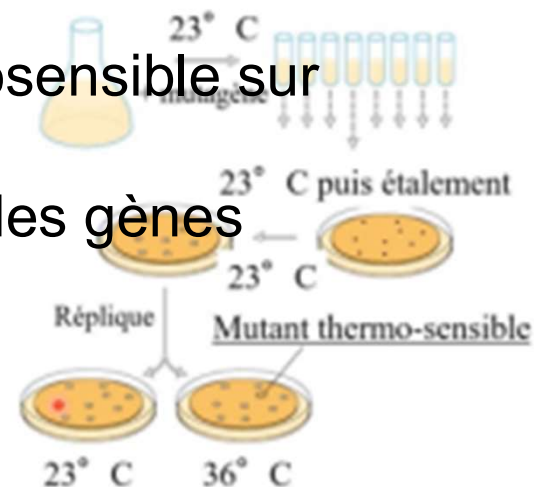
2) Il les a étalées pour avoir des colonies à 23°C (température permissive).
Il y a donc apparition de mutations thermosensible sur des gènes nécessaire au cycle cellulaire :

3) Il a fait des répliques de cette boîte sur une autre boîte à 36°C comme une photocopie.
Il nomme donc généralement ces gènes des gènes CDC (Cell Division Cycle)

donc les colonies se situent au même endroit dans les 2 boîtes donc à une **température non permissive** où la mutation thermosensible s'exprime.



Un crible de mutants thermo-sensibles de levure pour identifier des mutants du cycle cellulaire (L. Hartwell, 1974)



RECAP

- 1) Mutation conditionnelle ?
- 2) Température non permissive ?
- 3) Levures quel type de cellule ?
- 4) Comment se nomment les gènes qui sont nécessaire a l'avancée du cycle cellulaire ?

- 1) Mutation dont l'effet **délétère** sur le cycle cellulaire ne s'exprimera que dans **certaines conditions**
- 2) La mutation conditionnelle s'exprime : le phénotype est muté
- 3) Cellule Eucaryote
- 4) cdc (cell division cycle)

SOMMAIRE

- Introduction
- 1. Cycle cellulaire et mutants
 - A. Identification des mutants de progression du cycle cellulaire
 - B. Isolement des souches mutantes
 - C. Détermination microscopique des phases du cycle cellulaire ex : mutant CDC13
- 2. Points de contrôles (checkpoint)
- 3. Transition G1/S
- 4. p53 et cancers



1. Cycle cellulaire et mutants

B. Isolement des souches mutantes

LA question : Comment savoir a quelle phase précise le cycle s'arrête ?

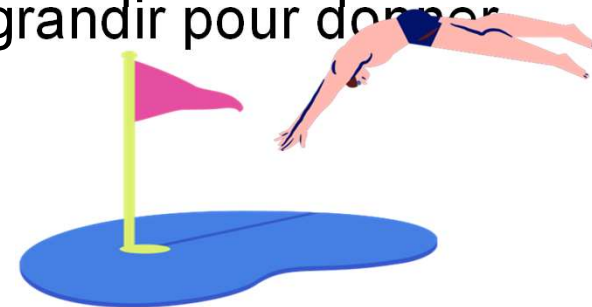
Grâce au microscope ! Sur une levure de boulanger a division asymétrique

PHASE G1 La cellule fille isolée va progressivement émerger.

PHASE S Progression du bourgeon pour obtenir à la fin un petit bourgeon

PHASE G2 Gros bourgeon

PHASE M Au début de la phase M, ce bourgeon va grandir pour donner 2 cellules filles de même taille (environ)



SOMMAIRE

- Introduction
- 1. Cycle cellulaire et mutants
 - A. Identification des mutants de progression du cycle cellulaire
 - B. Isolement des souches mutantes
 - C. Détermination microscopique des phases du cycle cellulaire ex : mutant CDC13
- 2. Points de contrôles (checkpoint)
- 3. Transition G1/S
- 4. P53 et cancers



1. Cycle cellulaire et mutants



C. Détermination microscopique des phases du cycle cellulaire ex : mutant CDC13

A température permissive

Division normale des cellules
(différentes phases du cycle)

Conclusion :

A température permissive
(présence de mutations)

La cellule est capable de compléter le cycle cellulaire (4 cellules)

☹ En phase G2, la cellule est bloquée, car elle ne peut pas continuer le cycle cellulaire à cause de la mutation CDC13

QCM Shoko-Bons





QCM schoko-bons

QCM 2 : À propos du cycle cellulaire et mutation indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Une mutation thermosensible ne sont pas des mutations conditionnelles se sont 2 choses différentes
- B) Les levures sont des procaryotes
- C) L'expérience de Li Hartwell introduit la présence de gènes cdc qui sont des gènes indispensables au bon déroulement du cycle cellulaire
- D) Le gène Cdc 13 intervient dans la transition G2/M
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses





QCM schoko-bons

QCM 2 : À propos du cycle cellulaire et mutation indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Les mutations thermosensibles ne sont pas des mutations conditionnelles se sont 2 choses différentes → les mutations thermosensibles sont un type de mutations conditionnelles
- B) Les levures sont des procaryotes → Eucaryotes
- C) L'expérience de Li Hartwell introduit la présence de gènes cdc qui sont des gènes indispensables au bon déroulement du cycle cellulaire
- D) Le gène Cdc 13 intervient dans la transition G2/M
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



SOMMAIRE

- Introduction
- 1. Cycle cellulaire et mutants
- 2. Points de contrôles (checkpoint)
 - A. Différents points de contrôles du cycle
 - B. Universalités des checkpoints
- 3. Transition G1/S
- 4. p53 et cancer

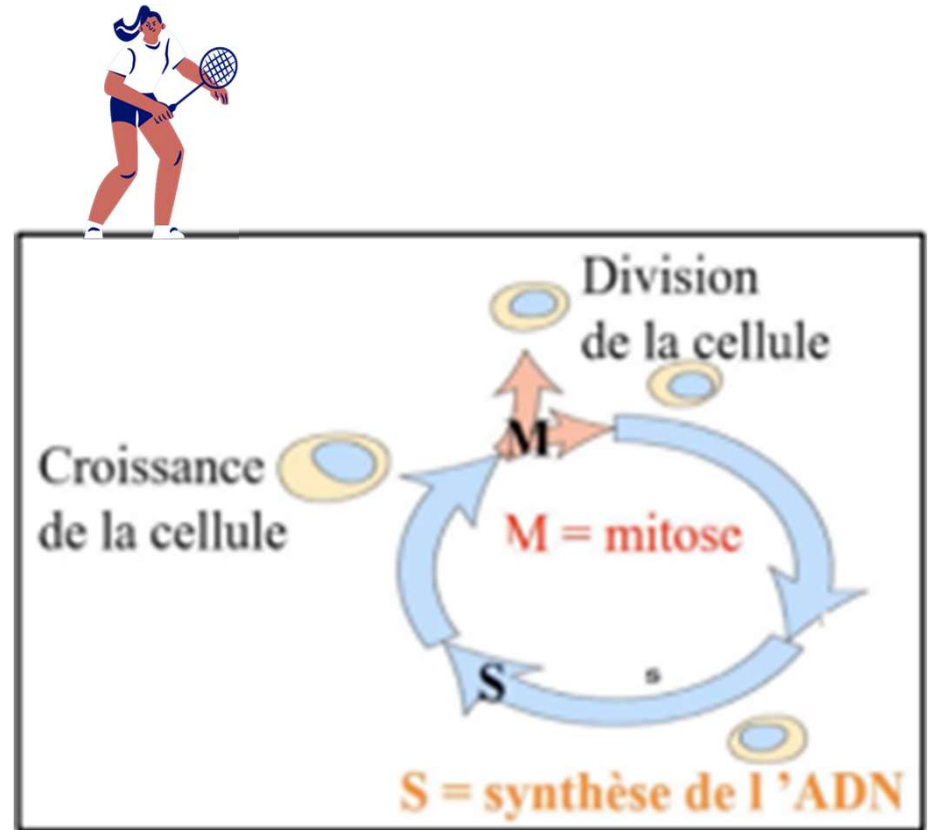


2. Points de contrôle (Checkpoints)

A. Différents points de contrôles du cycle cellulaire

La **succession d'événements** au cours du cycle cellulaire implique un **contrôle qualité** qui vérifié que l'étape précédente est bien **terminée**, ce sont : → **POINTS DE CONTRÔLE = CHECKPOINT**

- 1)Checkpoint G1/S
- 2)Checkpoint intra-S
- 3)Checkpoint G2/M
- 4)Checkpoint Mitotique



SOMMAIRE

- Introduction
- 1. Cycle cellulaire et mutants
- 2. Points de contrôles (checkpoint)
 - A. Différents points de contrôles du cycle
 - B. Universalités des checkpoints
- 3. Transition G1/S
- 4. p53 et cancers



2. Points de contrôle (Checkpoints)

B. Universalités des checkpoints

Checkpoints = but limiter les erreurs lors du cycle cellulaire

Ordre de grandeurs des erreurs lors de la réplication :

- ❖ **4000** lésions de base
- ❖ **200** coupures simple brin
- ❖ **40** coupures doubles brins

Les plus dangereuses sont les coupures doubles brins.



2. Points de contrôle (Checkpoints)

B. Universalités des checkpoints

Irradiation d'une cellule normale Sauvage :

a. Irradiation des cellules en **G1**

b. Cellule **non** capable de répliquer son ADN à cause des **dommages**

(activation d'un checkpoint qui arrête l'avancée du cycle)

c. Si l'irradiation n'est pas trop importante, au bout d'un certain temps, (le temps de réparer les dommages de l'ADN) la cellule va **reprendre** le cycle et les colonies vont **survivre**

Les mutations RAD = mutations qui rendent hypersensibles les cellules aux radiations.





2. Points de contrôle (Checkpoints)

Rappel expression des gènes



Maintenant si mutation :





2. Points de contrôle (Checkpoints)

B. Universalités des checkpoints

Irradiation d'une cellule mutée de sensibilité au RAD 52 :

La cellule mutée (irradiée en G1) arrête son cycle grâce à un checkpoint actif car il y a des dommages sur l'ADN.

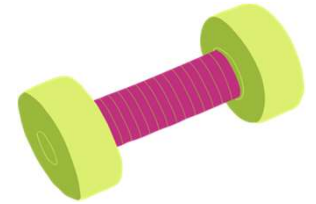
Mais cette cellule va mourir car elle est incapable de réparer les dommages.

Conclusion : Le produit du gène RAD52 n'est pas impliqué dans le checkpoint (puisque'il marche)

Mais dans la réparation des dommages ! (car la cellule mutée ne peut plus réparer son ADN)

2. Points de contrôle (Checkpoints)

B. Universalités des checkpoints



Irradiation d'une cellule mutée de sensibilité au RAD 9 :

La cellule mutée (irradiée en G1) commence à se diviser toute suite et continue de se diviser même en présence de dommages (après l'irradiation). Elle forme une micro colonie mais meurt à cause des dommages accumulés.

Conclusion : Le produit du gène RAD9 n'intervient pas dans le checkpoint (la cellule se divise sans arrêt) mais dans la réparation de l'ADN car si RAD9 est muté elle ne peut plus réparer ses dommages.

RECAP

- 1) Quel est le but des checkpoints ?
- 2) Quel sont les plus dangereuses des coupures ?
- 3) Que sont les mutations RAD ?

- 1) Limiter les erreurs
- 2) Les coupures double brins
- 3) Rendent le gène des cellules touché hypersensibles aux radiations

SOMMAIRE

- Introduction
- 1. Cycle cellulaire et mutants
- 2. Points de contrôles (checkpoint)
- 3. Transition G1/S
- 4. p53 et cancers



3. Transition G1/S

D'un point de vue fonctionnel la plus importante transition

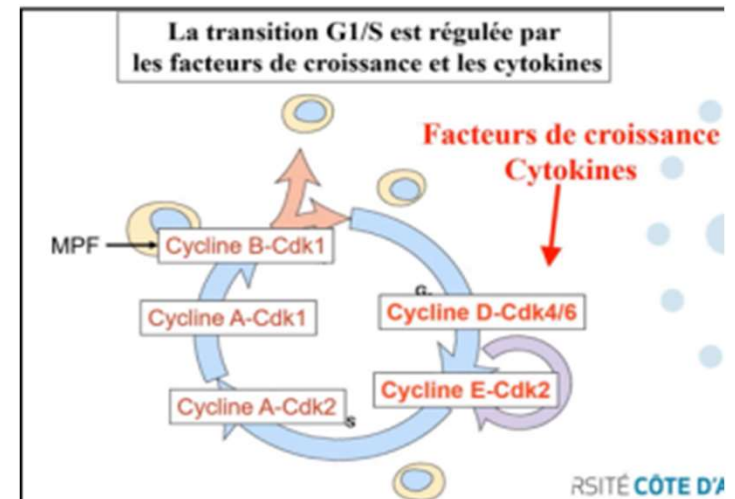
La cellule reçoit ou non l'ordre de se diviser : via des signalisations

Qui vont mettre en place une cascade d'évènements qui permettront de passer la transition G1/S

Elle débute toujours par un couple cycline-CDK(cycline dependant kinase) qui **phosphoryle** leurs substrats

G1 = gène de réplication réprimés

Cible de la transition G1/S : Activer les gènes de réplication (ex: polymérase)



3. Transition G1/S



E2F:

Rôle : entraine l'expression des gènes qui permettent l'entrée en phase S (facteur de transcription)

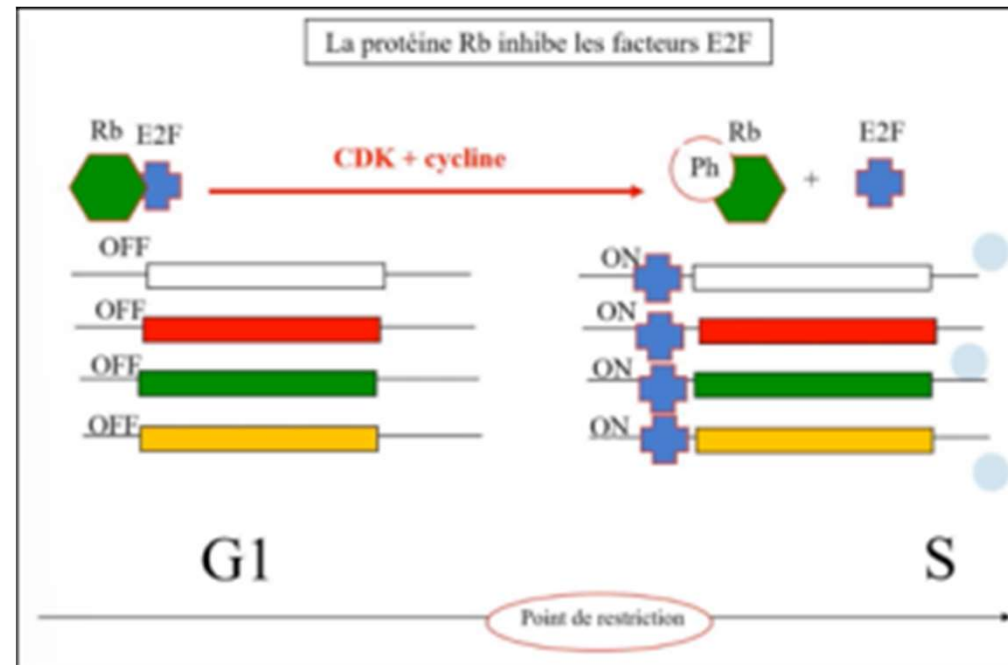
Lieu d'action : Promoteur du gène

Mais E2F est maintenu inactif en temps normal (sauf durant cette transition)

Raison de l'inactivité : liaison avec la protéine Rb

Comment s'active E2F?

Hyperphosphorylation de Rb qui se détache donc de E2F



RECAP

1) Qu'est-ce qui permet de changer d'étapes lors du cycle cellulaire ?

2) Que se passe-t-il lors de la transition G1/S?

3) Comment est libéré/activé E2F ?

4) Ou E2F agit-il ?

1) les couples cycline-CDK, ils phosphorylent leurs substrats

2) On active les gènes de la réplication pour entamer la phase S

3) Hyper phosphorylation de Rb qui le relâche

4) Sur les promoteurs des gènes

SOMMAIRE

- Introduction
- 1. Cycle cellulaire et mutants
- 2. Points de contrôles (checkpoint)
- 3. Transition G1/S
- 4. p53 et cancers



4. p53 et cancer



P53

- Intégrateur de signaux extérieur
- Facteur de transcription : c'est un gène suppresseur de tumeur.*

Rôle : Entrainer l'expression d'un grand nombre de gène que p53 a sous sa dépendance

Activable par des signaux :

- Télomères non fonctionnel
 - Endommagement de l'ADN
 - Signaux prolifératifs trop élevé
 - Facteurs métabolique (ex: dépressions en nucléotides)
- Ces situations sont dangereuse pour l'intégrité de la cellule donc p53 agit

4. p53 et cancer

P53

P53 activé induit :

- Arrêt permanent : Sénescence cellulaire mais **métaboliquement active**
- Réparation de l'ADN
- Arrêt transitoire : quiescence
- Gènes pro-apoptotique (suicide de la cellule)
- Dans certains cas une différenciation cellulaire et un arrêt de cycle



4. p53 et cancer



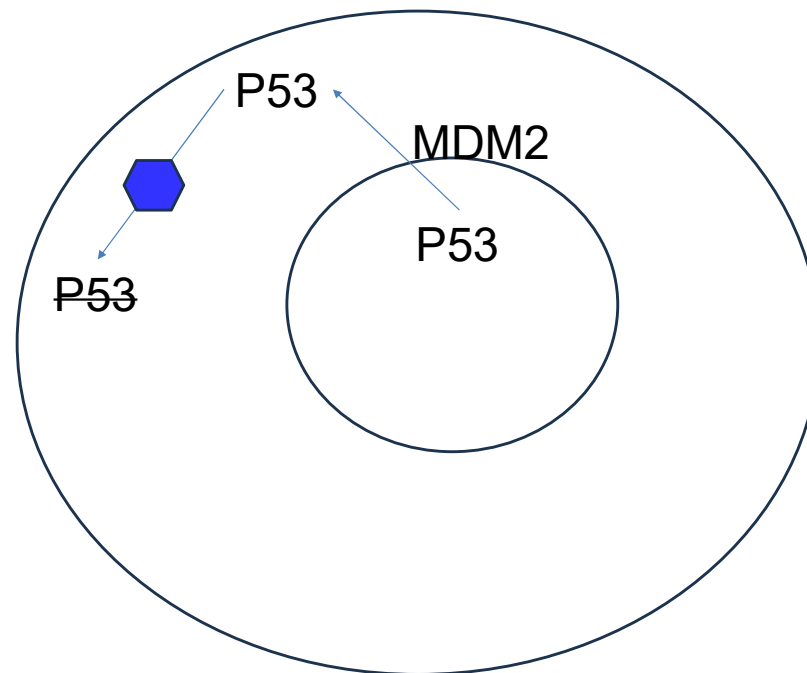
Premièrement avant d'étudier les voies d'activation de P53 on va voir comment ça se passe dans des conditions physiologiques dans une cellule

MDM2 : Protéine inhibitrice de p53

Rôle : **Navette** entre le noyau et le cytoplasme

- 1) p53 est synthétisée dans la cellule et on la retrouve au niveau du noyau
- 2) Liaison entre p53 et MDM2 dans le nucléoplasme
- 3) MDM2 liée à p53 est capable d'exporter p53 du noyau vers le cytoplasme en passant par le port nucléaire
- 4) MDM2, une fois dans le cytoplasme, entraîne p53 dans le protéasome 26S (usine à dégradation des protéine)
- 5) P53 est dégradée, p53 peut être synthétisé mais sa concentration est faible
- 6) MDM2 retourne dans le noyau et ainsi de suite

4. p53 et cancer

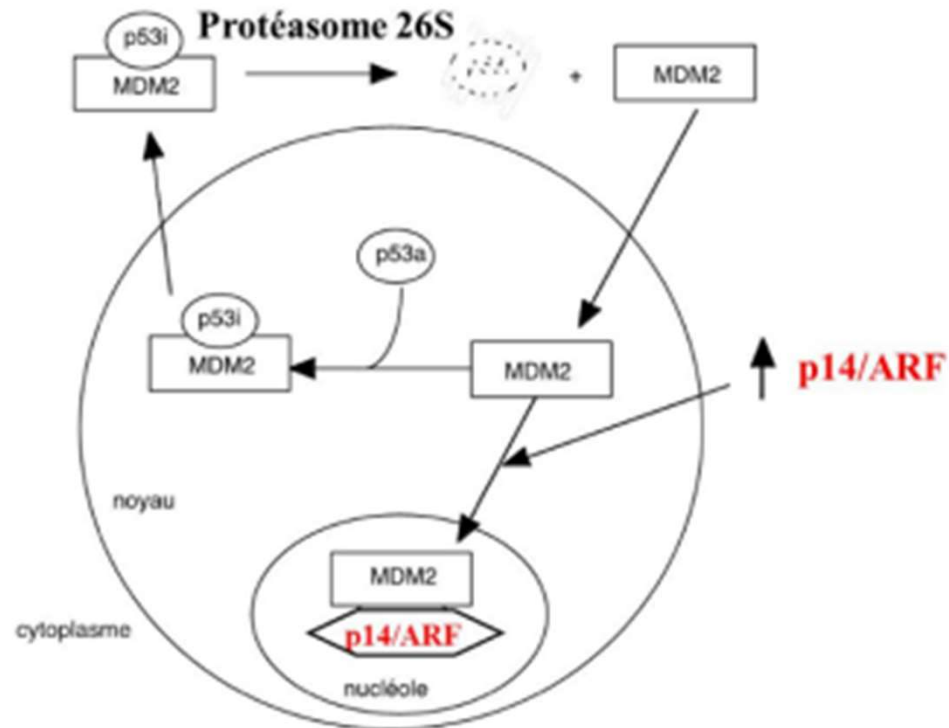


 = protéasome

4. p53 et cancer



L'inhibition de p53 par MDM2
est abolie par **p14/ARF**





4. p53 et cancer

Mais comment p53 s'active-t-elle ?

2 voies :

Par modification post-traductionnelle de p53 : Par modification de la quantité de p53 :

- 1) La cellule perçoit une signal : 2 kinases effectrices rentrent en place : chk1/chk2
 - 2) Les kinases phosphoryle p53
 - 3) P53 joue sont rôle de facteur de transcription
- 1) La cellule perçoit un dommage : p14 s'active
 - 2) p14 est une pédale de frein qui inhibe l'inhibiteur de p53, MDM2
 - 3) MDM2 inhibé, p53 augmente en quantité et s'autostabilise : il peut maintenant jouer son rôle de facteur de transcription

QCM Shoko-Bons





QCM schoko-bons

QCM 3 : À propos du p53 et les cancers indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) p53 est un facteur de transcription qui permet l'activation de gènes impliqués dans la suppression de tumeurs
- B) Normalement p53 est transporté dans le cytoplasme par MDM2 et y est dégradé par le protéasome
- C) Il y a 2 voies d'activations de p53 (lesquellessss?)
- D) p14 inhibe l'inhibiteur de p53
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses





QCM schoko-bons

QCM 3 : À propos du p53 et les cancers indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) p53 est un facteur de transcription qui permet l'activation de gène impliquer dans la suppression de tumeurs
- B) Normalement p53 est transporté dans le cytoplasme par MDM2 et y est dégradé par le protéasome
- C) Il y a 2 voies d'activations de p53 (lesquellessss?)
- D) p14 inhibe l'inhibiteur de p53
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



Fin

Merci de m'avoir écouté
J'espère que vous avez appris des chose et que
c'était clair
Si vous avez la moindre question n'hésitez pas
Sur le forum ou en vrai a la fin des cours
Bisousss
Ps : j'espère qu'il n'y a pas trop de fautes
d'orthographe désolé pour vos yeux

