

Le cycle cellulaire

Biologie Générale - BioEng-110 - CG 3

Camille Goemans - 2025

Tous les êtres vivants sont composés de cellules



THE WACKY HISTORY OF CELL THEORY



La théorie cellulaire

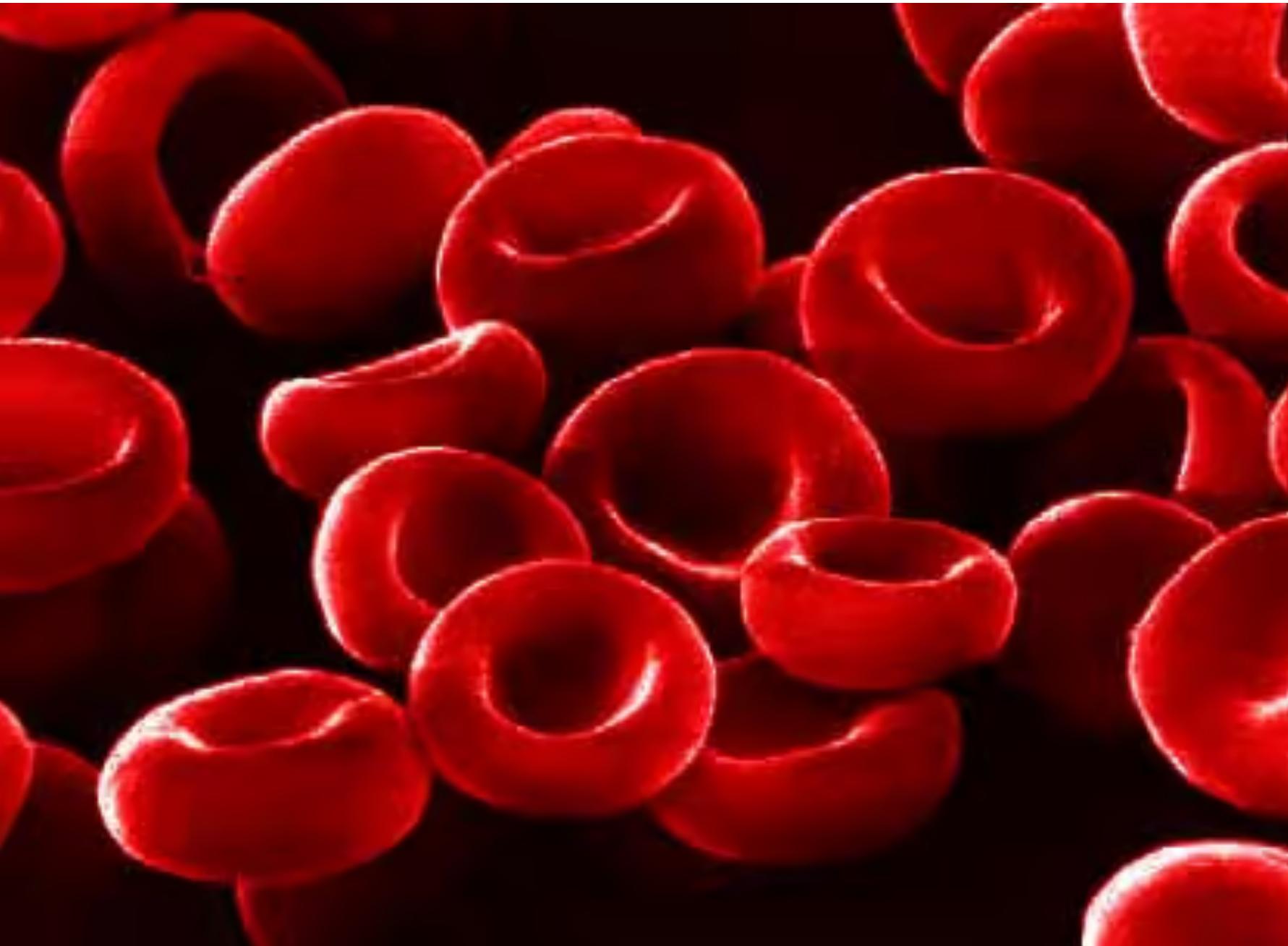
1. Tous les **êtres vivants** sont composés **d'une ou plusieurs cellules**
2. La cellule est l'**unité de base** du vivant
3. Toute cellule provient d'une **cellule pré-existante**, par **division**

La théorie cellulaire (updated)

1. Tous les **êtres vivants** sont composés **d'une ou plusieurs cellules**
2. La cellule est l'**unité de structurelle et fonctionnelle** du vivant
3. Toute cellule provient d'une **cellule pré-existante**, par **division**
4. Toute cellule contient **l'information héréditaire (génétique)** nécessaire à son fonctionnement sous forme **d'ADN**
5. Toutes les cellules ont la **même composition chimique** de base
6. La **transformation d'énergie ou métabolisme** se passe à **l'intérieur** de la cellule

La théorie cellulaire (exceptions)

Les globules rouges



Les virus



La théorie cellulaire (updated)

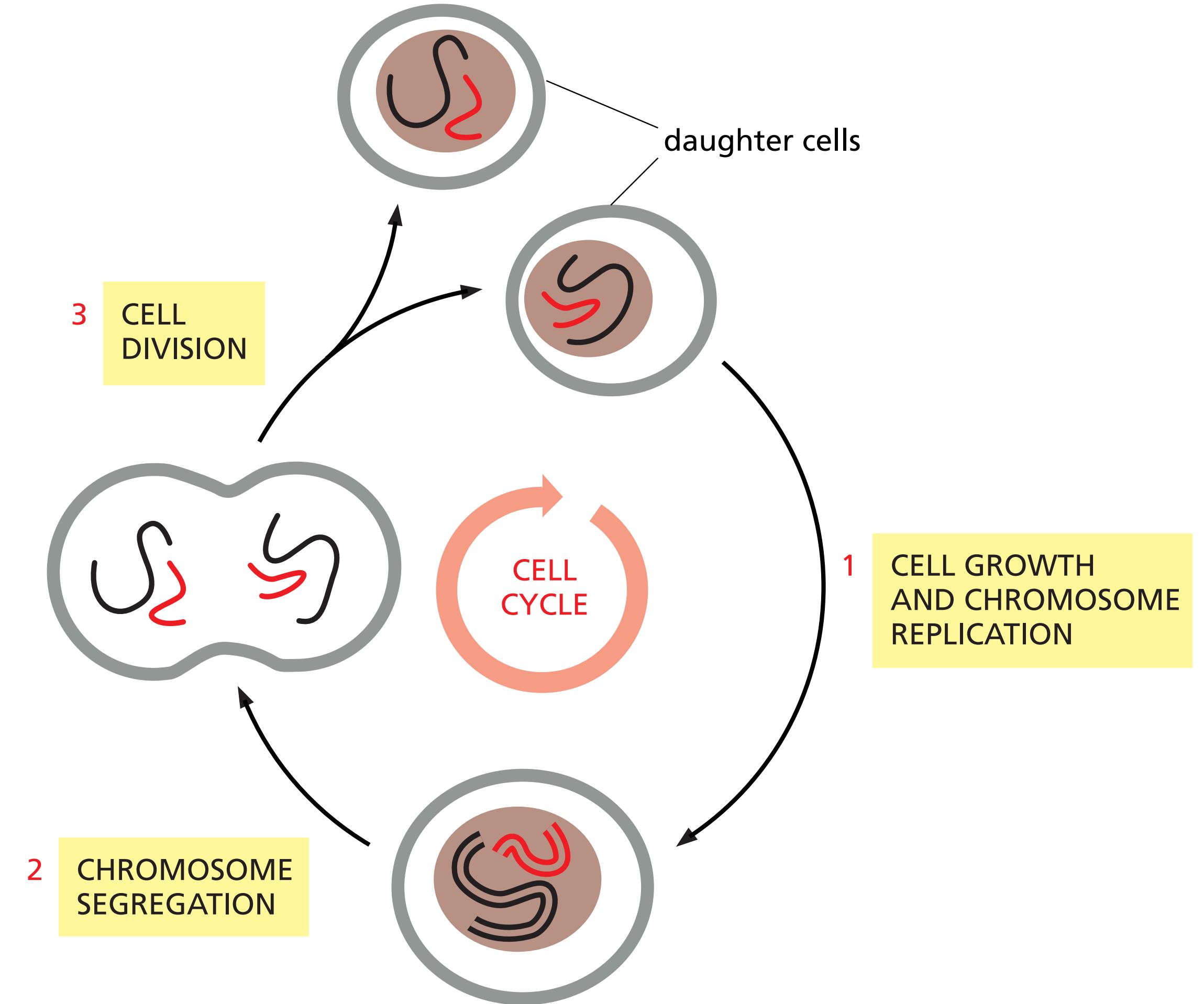
1. Tous les **êtres vivants** sont composés **d'une ou plusieurs cellules**
2. La cellule est l'**unité de structurelle et fonctionnelle** du vivant
3. Toute cellule provient d'une **cellule pré-existante**, par **division**
4. Toute cellule contient **l'information héréditaire (génétique)** nécessaire à son fonctionnement sous forme **d'ADN**
5. Toutes les cellules possèdent la **même composition chimique** de base
6. La **transformation d'énergie ou métabolisme** se passe à **l'intérieur** de la cellule

Le cycle cellulaire

- Le seul moyen de produire une cellule est de **dupliquer une cellule qui existe déjà**
- Tous les organismes (uni- et pluri- cellulaires) sont le produit de **multiples répétitions de croissance et division cellulaires**
- La cellule doit **dupliquer son contenu** et se **diviser en deux = cycle cellulaire**
- Pour les **prokaryotes**, chaque division produit un **nouvel organisme**
- Pour les **eukaryotes**, il y a une **séquence longue et complexe** de divisions pour obtenir un organisme
- Certaines caractéristiques du cycle cellulaire sont universelles: au minimum, la cellule doit passer son **information génétique** à la génération suivante

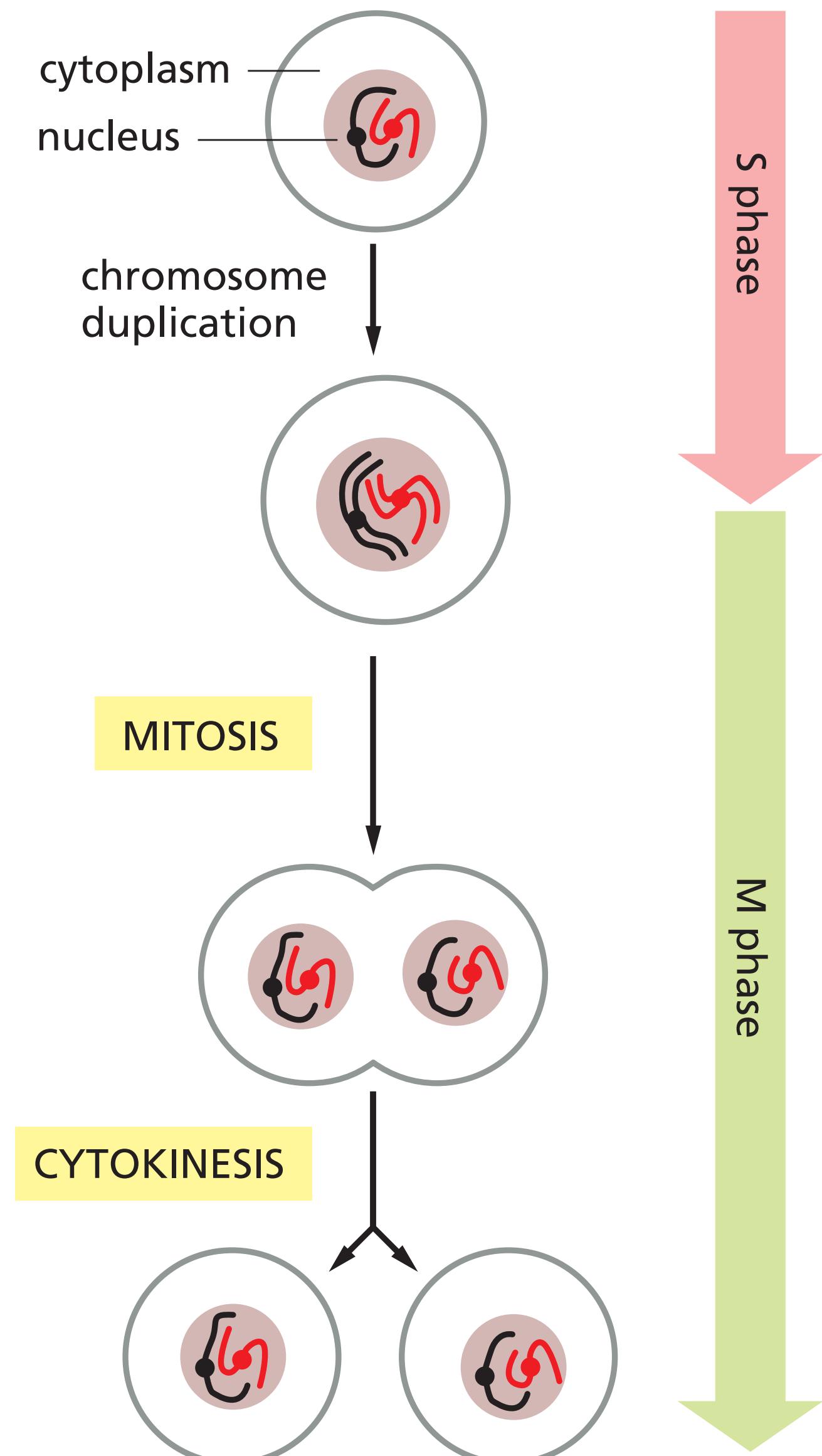
Le cycle cellulaire

- Pour produire deux cellules **identiques**:
 - l'**ADN** de chaque chromosome doit être rigoureusement **recopié**
 - les chromosomes doivent être **distribués** dans les cellules filles
 - les cellules produisent aussi des **organelles** et **macromolécules**

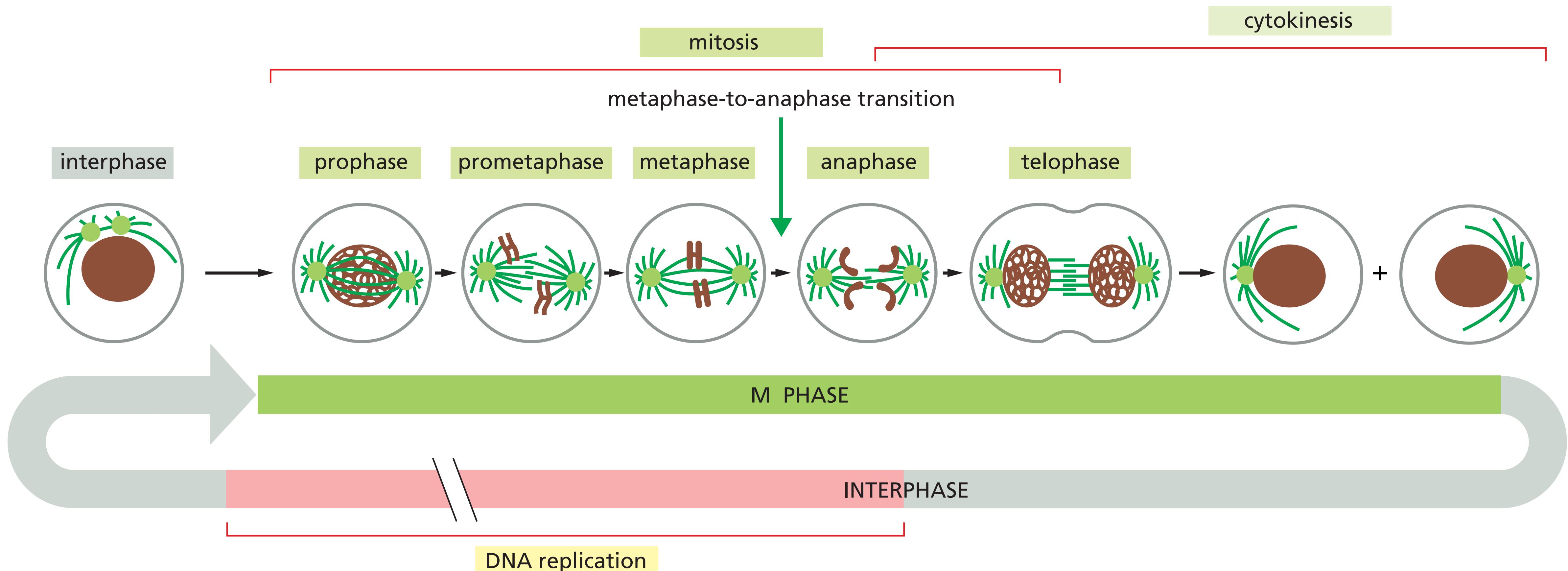


Le cycle cellulaire, en bref

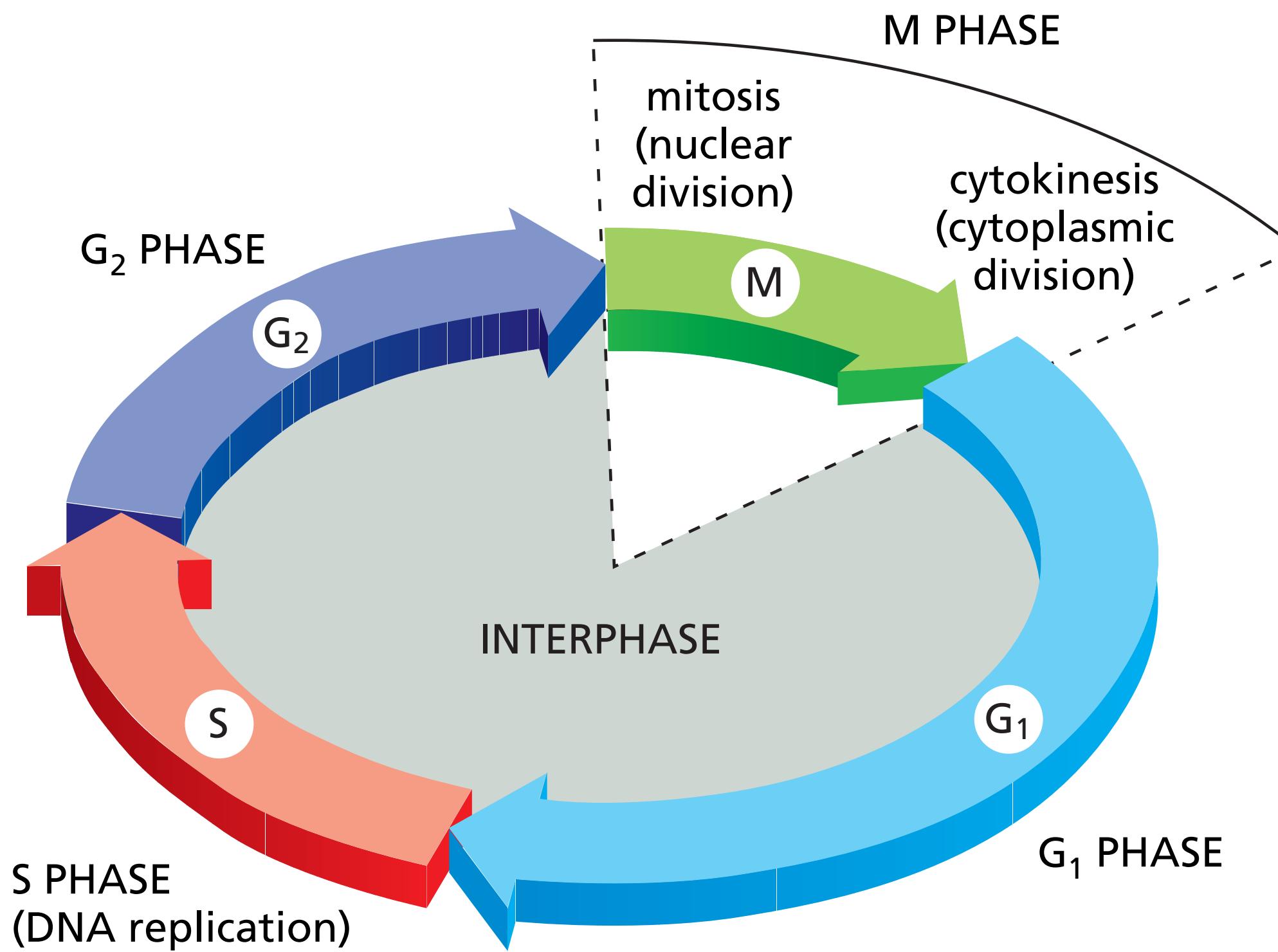
- Pour produire deux cellules **identiques**:
 - l'**ADN** de chaque chromosome doit être rigoureusement **recopié**
→ **S phase, 10-12h dans les cellules de mammifères**
 - les chromosomes doivent être **distribués** dans les cellules filles
→ **M phase, ~1h dans les cellules de mammifères**



Le cycle cellulaire, en bref

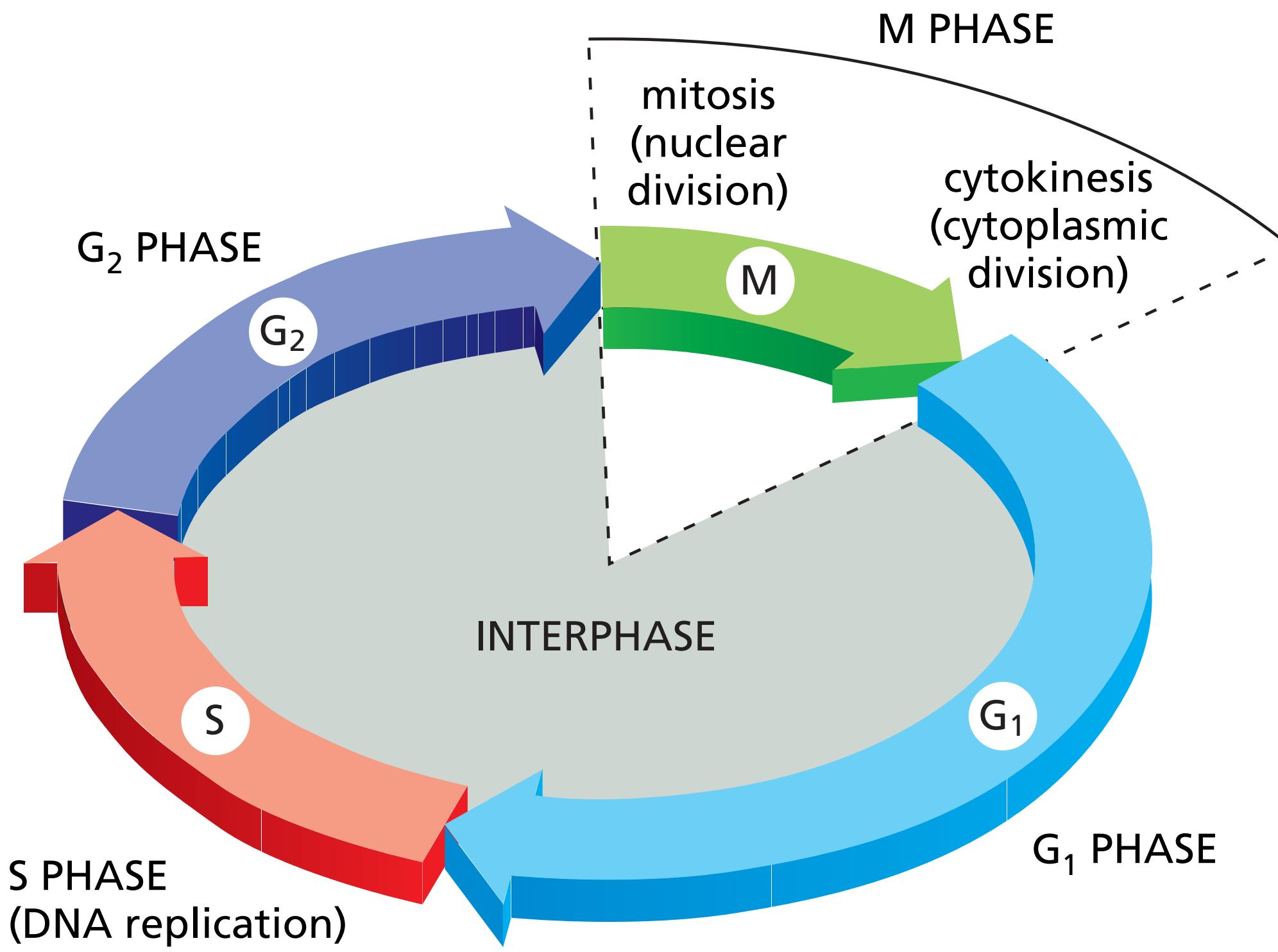


Les 4 phases du cycle cellulaire



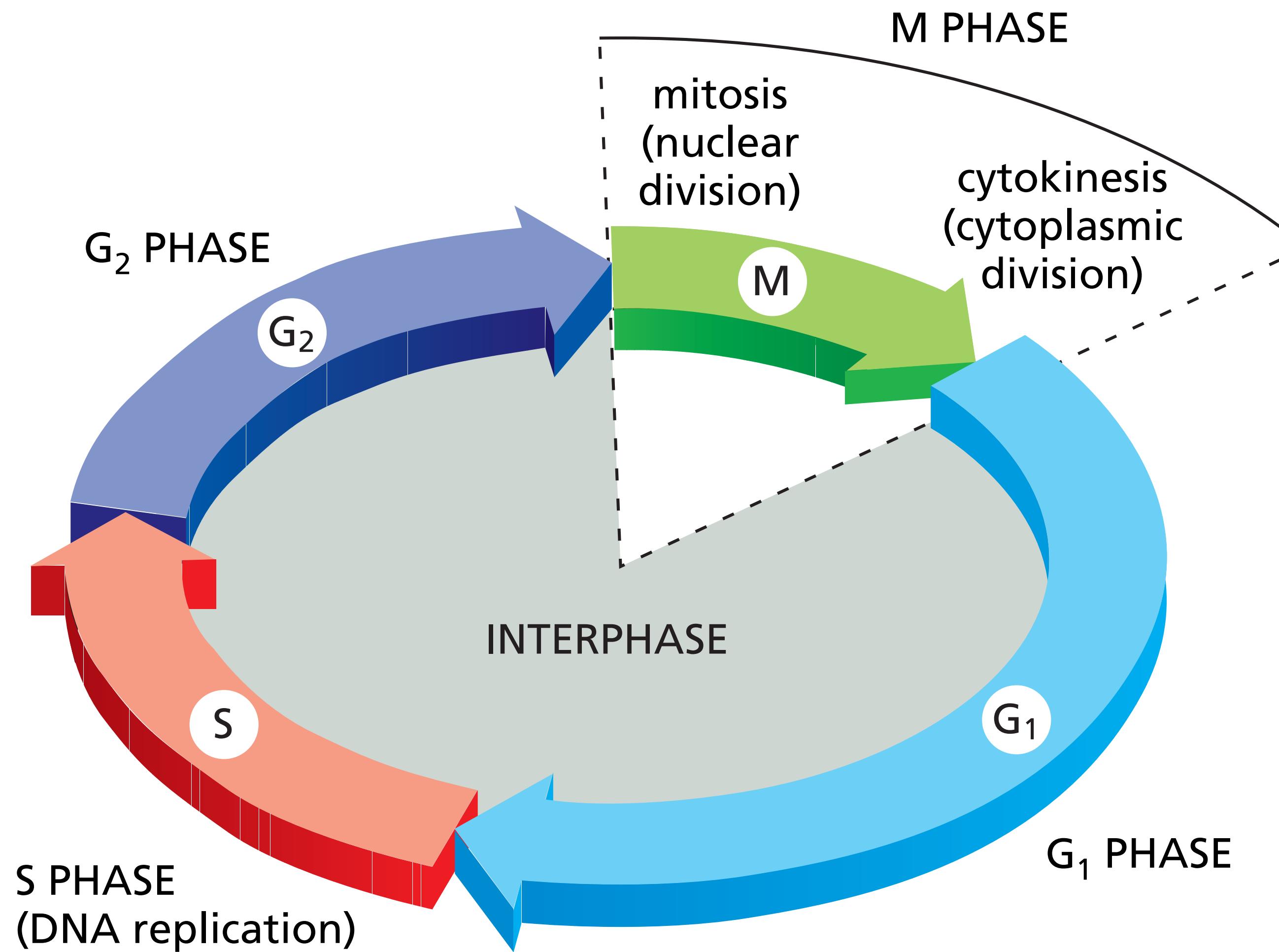
- La plupart des cellules ont besoin de **plus de temps** pour doubler leurs protéines et organelles que pour dupliquer leurs chromosomes et se diviser
- Dans la plupart des cas, les cellules ont des **“gap phases”**:
 - G₁ entre la phase M et S;
 - G₂ entre la phase S et M
- G₁, S et G₂ forment l'**interphase** (au total ~ 23h sur les 24 du cycle cellulaire chez les mammifères)

Les 4 phases du cycle cellulaire



- Les “gap phases” (particulièrement la G₁) permettent à la cellule de **contrôler l'environnement interne et externe** avant de se lancer dans la division
- Si les conditions externes en G₁ sont très **défavorables**, la cellule peut entrer dans un état de non-division, G₀
- Si les conditions externes en G₁ sont **favorables** et les signaux de croissance et division présents, la cellule passe un **checkpoint** (start chez les levures ou restriction point chez les mammifères) et enclenche la réplication de l'ADN

Le cycle cellulaire



Interphase

- **G₁ (gap 1):**

- la plupart des cellules sont actives
- chez les organismes diploïdes, la quantité d'ADN = 2N

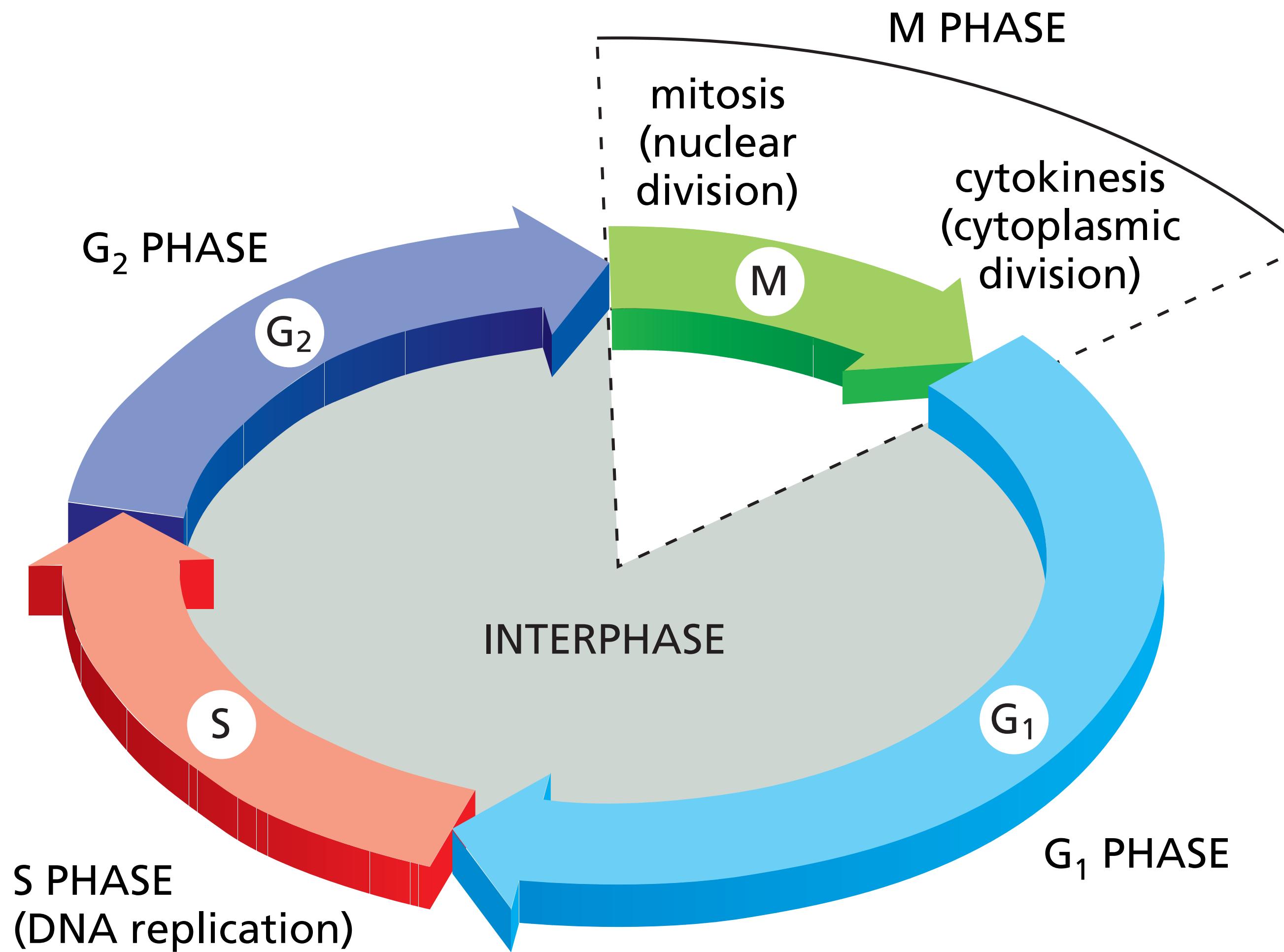
- **S: RéPLICATION DE L'ADN** (pour en avoir 2 copies identiques)

- **G₂ (gap 2):**

- chez les organismes diploïdes, la quantité d'ADN = 4N

Mitose = division cellulaire

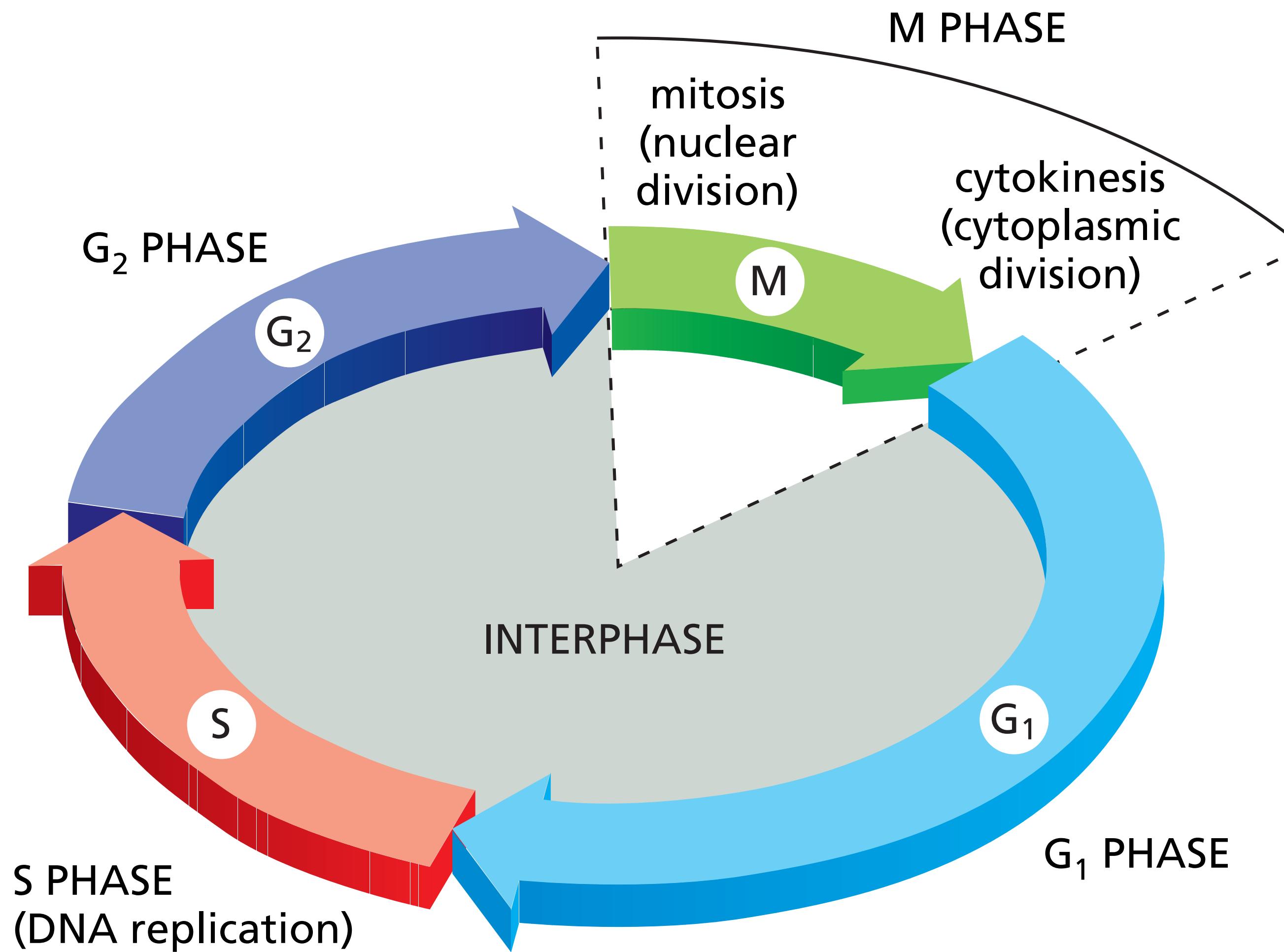
Le cycle cellulaire



Pour rappel: un organisme est **diploïde**

- lorsque **les chromosomes** contenus dans ses cellules sont présents **par paire (2N)**
- chaque **gène** est présent en **2 exemplaires** (un paternel et un maternel)

Le cycle cellulaire

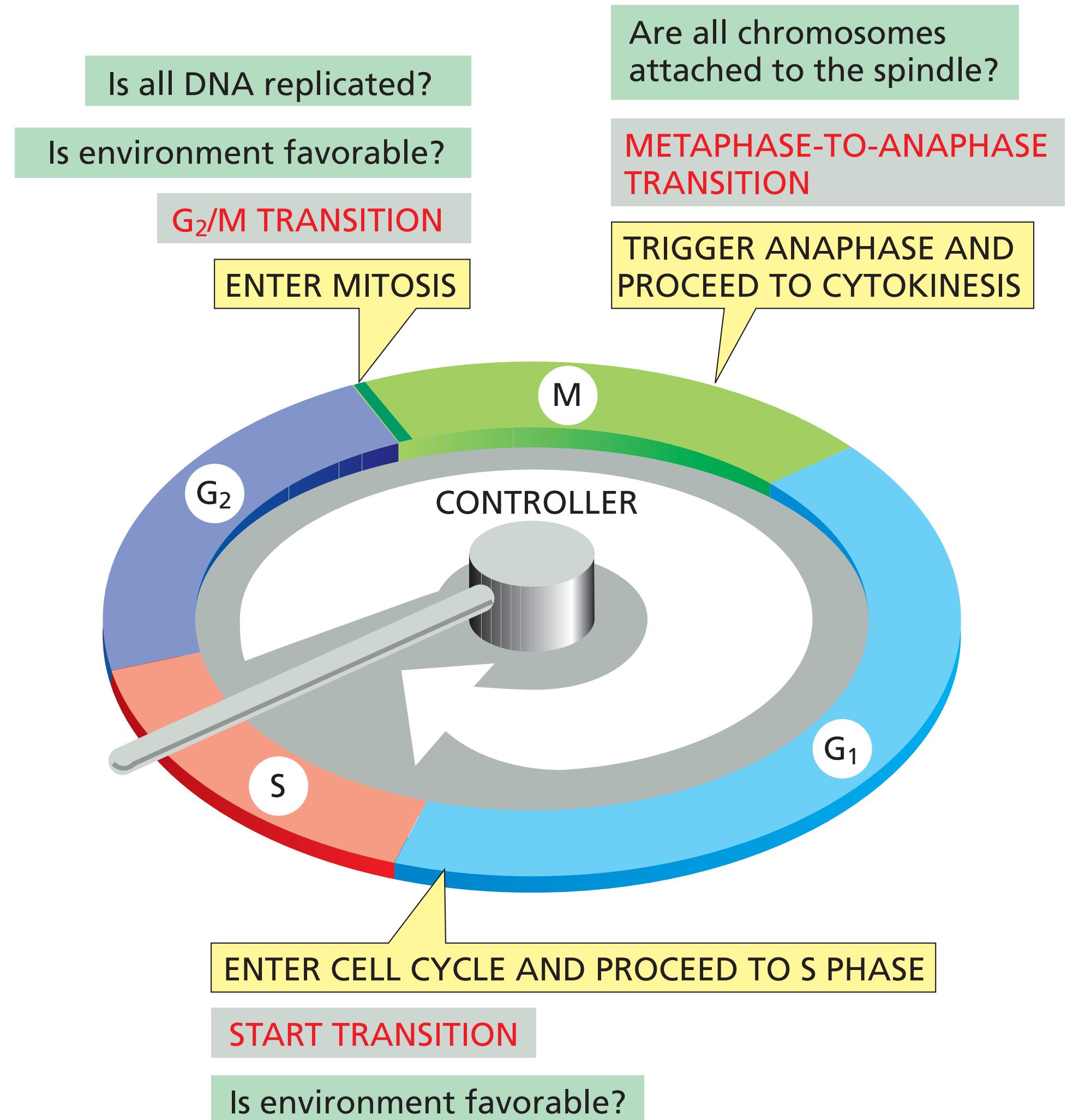


Le cycle cellulaire est de **durée variable**:

- dépend du type cellulaire, de l'environnement, du tissu
- environ **24h pour les cellules humaines** actives (23h d'interphase + 1h de mitose)
- environ **1h30 pour les levures**
- entre **20 min et >24h pour les bactéries**

Les contrôles du cycle cellulaire

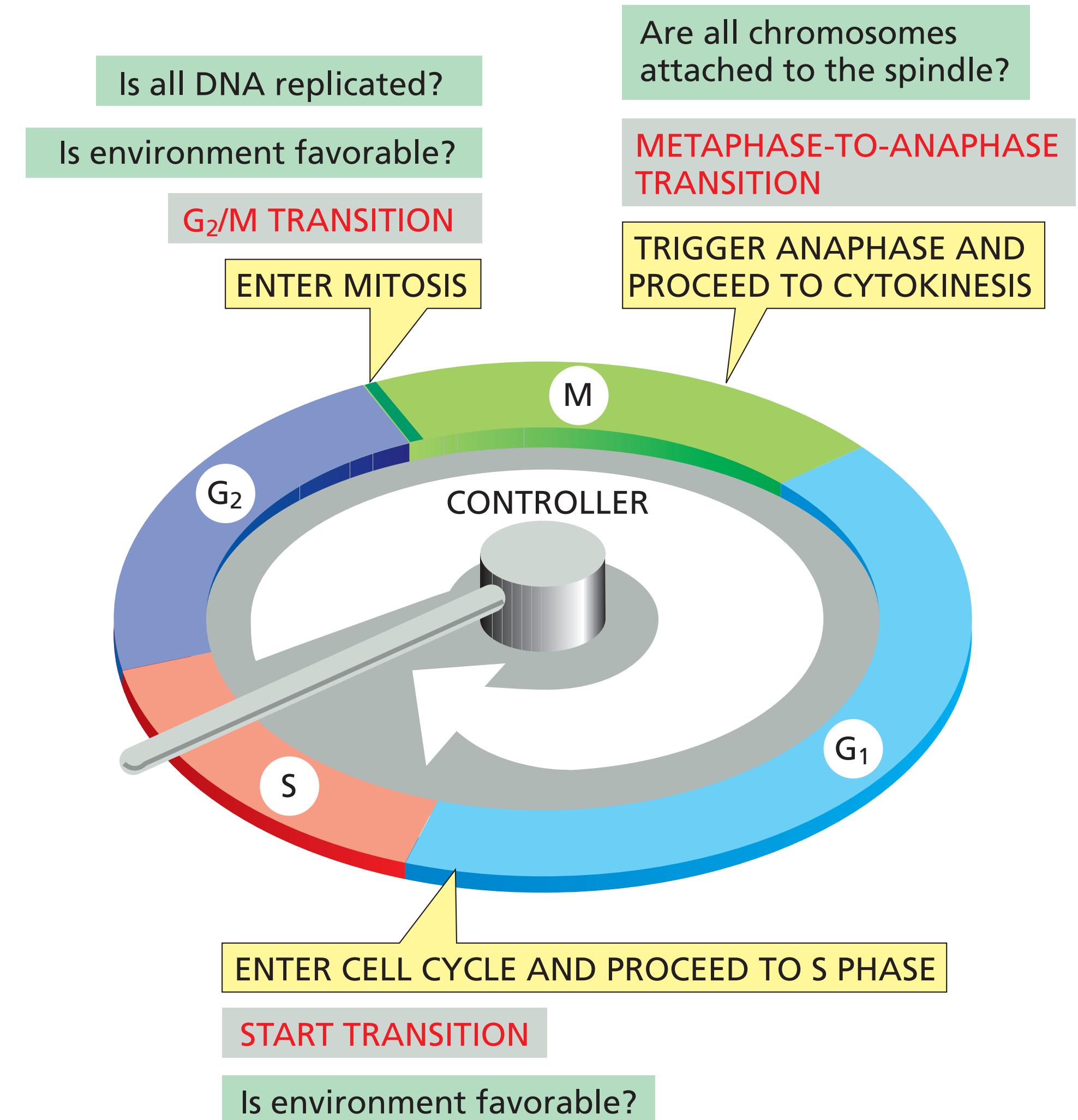
- Les systèmes de contrôle du cycle cellulaire fonctionnent comme une **“série connectée d’interrupteurs biochimiques”**
- Ces interrupteurs sont en général **binaires** (on/off) et enclenchent la suite d’évènements de manière irréversible
- Les systèmes de contrôle du cycle cellulaire sont **robustes** et **fiables**
- Ils répondent à des signaux **intracellulaires** ou **extracellulaires**



Les contrôles du cycle cellulaire

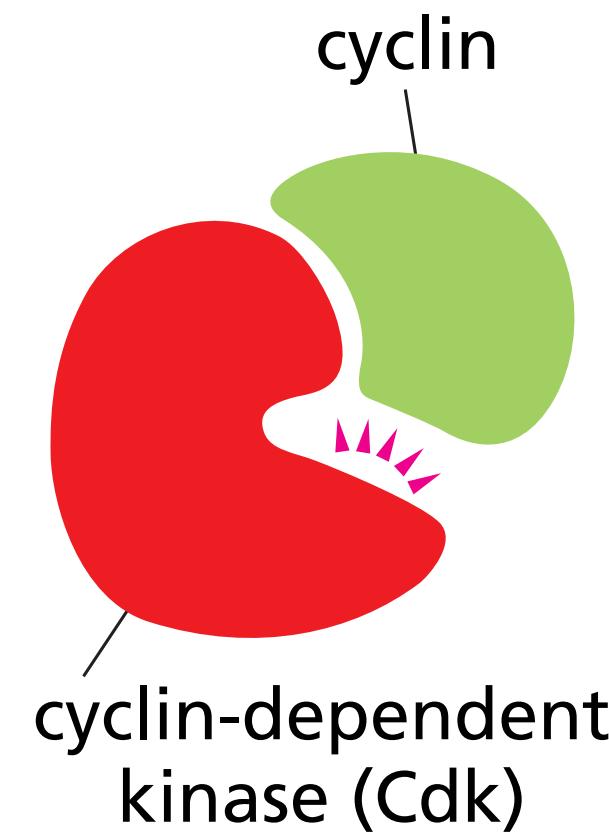
Il y a **3 niveaux** de contrôle:

- **Fin de G₁** (restriction point) - Duplication des chromosomes
- **G₂/M** - Alignement des chromosomes
- **Metaphase-to-anaphase** - Séparation des chromatides-soeurs



Comment est régulé le cycle cellulaire?

Cyclines et Cyclin-dependent protein kinases (Cdks)



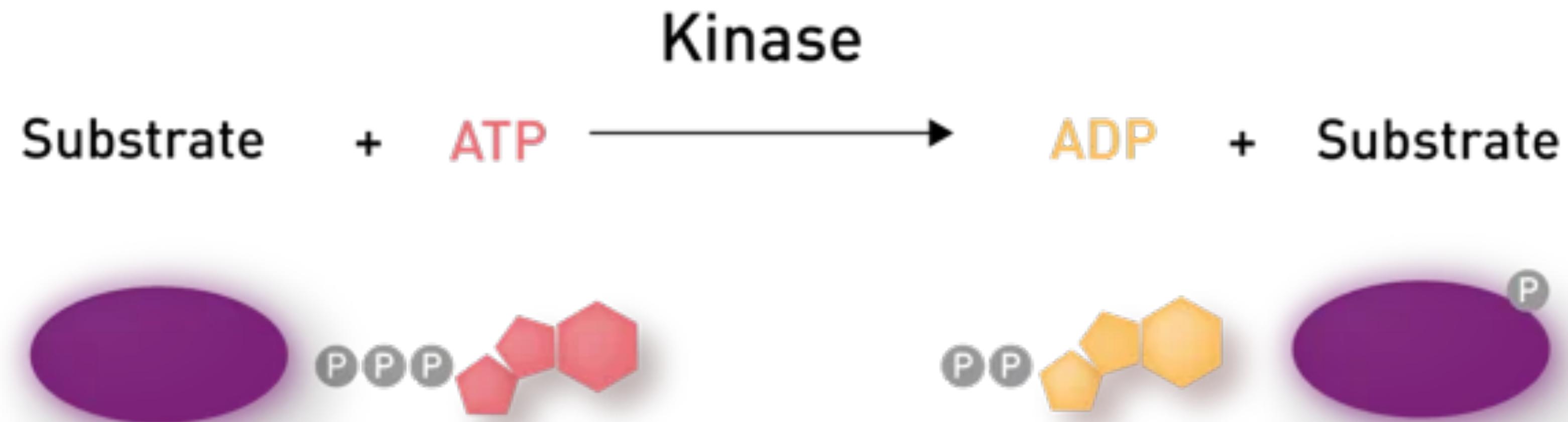
- **Protéines centrales** du contrôle du cycle cellulaire
- Leurs activités augmentent et diminuent au cours du cycle, ce qui entraîne des changements de **phosphorylation de protéines intracellulaires** qui régulent les évènements majeurs du cycle
- Les Cdks sont dépendantes de **cyclines** (protéines dont le niveau varie au cours du cycle)
- Les Cdks ont un niveau **constant** au cours du cycle

Cyclines et Cyclin-dependent protein kinases (Cdks)

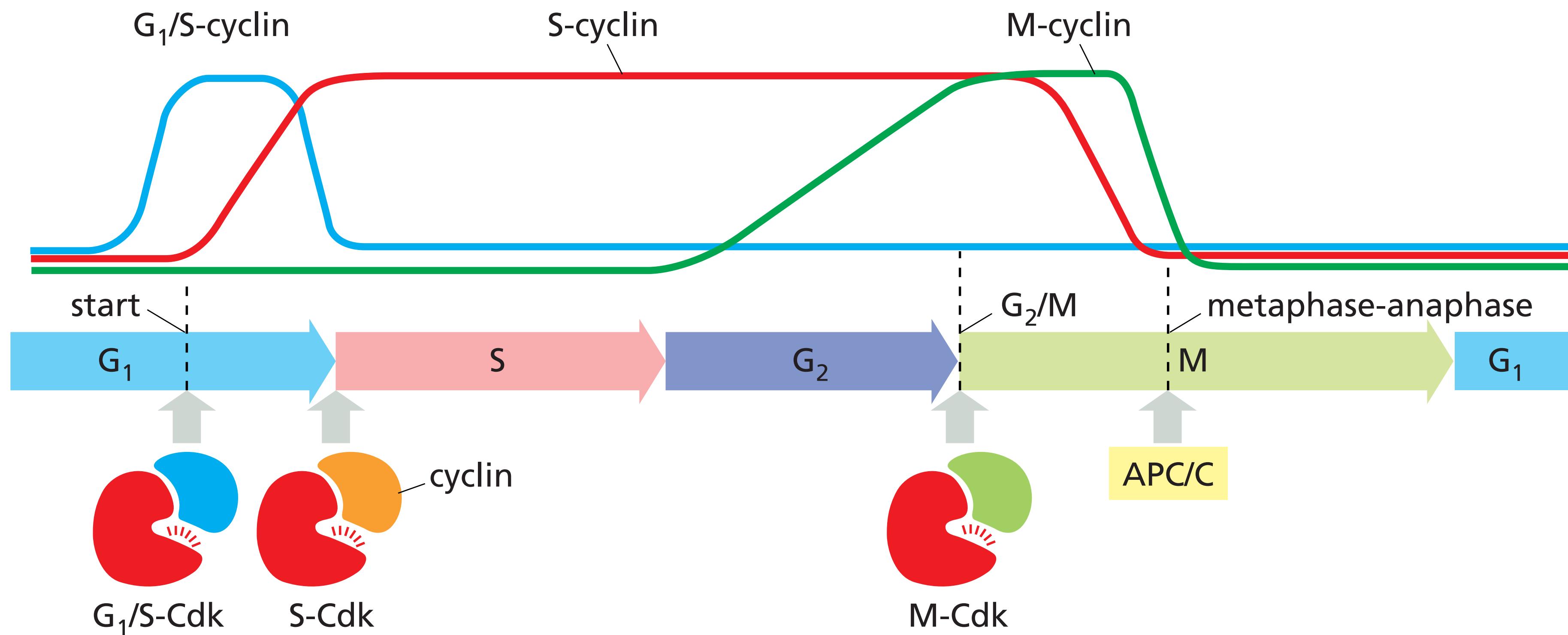
Qu'est-ce qu'une **kinase**?

Une kinase est une enzyme (protéine) qui peut transférer un **groupe phosphate** de l'**ATP** à un **substrat** protéique. Ce transfert s'appelle **phosphorylation** et peut se faire sur des **séries, thréonine ou tyrosines**.

L'ajout du phosphate entraîne des **changements de conformation** du substrat qui vont modifier sa **fonction** (interactions, activité, etc.)



Cyclines et Cyclin-dependent protein kinases (Cdks)



Il y a **4 familles de cyclines**, définies par l'**étape** du cycle cellulaire à laquelle elles lient les Cdks et fonctionnent

* une famille additionnelle de cyclines (G₁-cyclines) contrôle les G₁/S-cyclines

Cyclin-dependent protein kinases (Cdks)

- Chez les levures, la même Cdk lie les différentes cyclines
- Chez les vertébrés, il y a 4 Cdks

Pour information

TABLE 17-1 The Major Cyclins and Cdks of Vertebrates and Budding Yeast

| Cyclin–Cdk complex | Vertebrates | | Budding yeast | |
|-----------------------|-------------|--------------|---------------|-------------|
| | Cyclin | Cdk partner | Cyclin | Cdk partner |
| G ₁ -Cdk | Cyclin D* | Cdk4, Cdk6 | Cln3 | Cdk1** |
| G ₁ /S-Cdk | Cyclin E | Cdk2 | Cln1, 2 | Cdk1 |
| S-Cdk | Cyclin A | Cdk2, Cdk1** | Clb5, 6 | Cdk1 |
| M-Cdk | Cyclin B | Cdk1 | Clb1, 2, 3, 4 | Cdk1 |

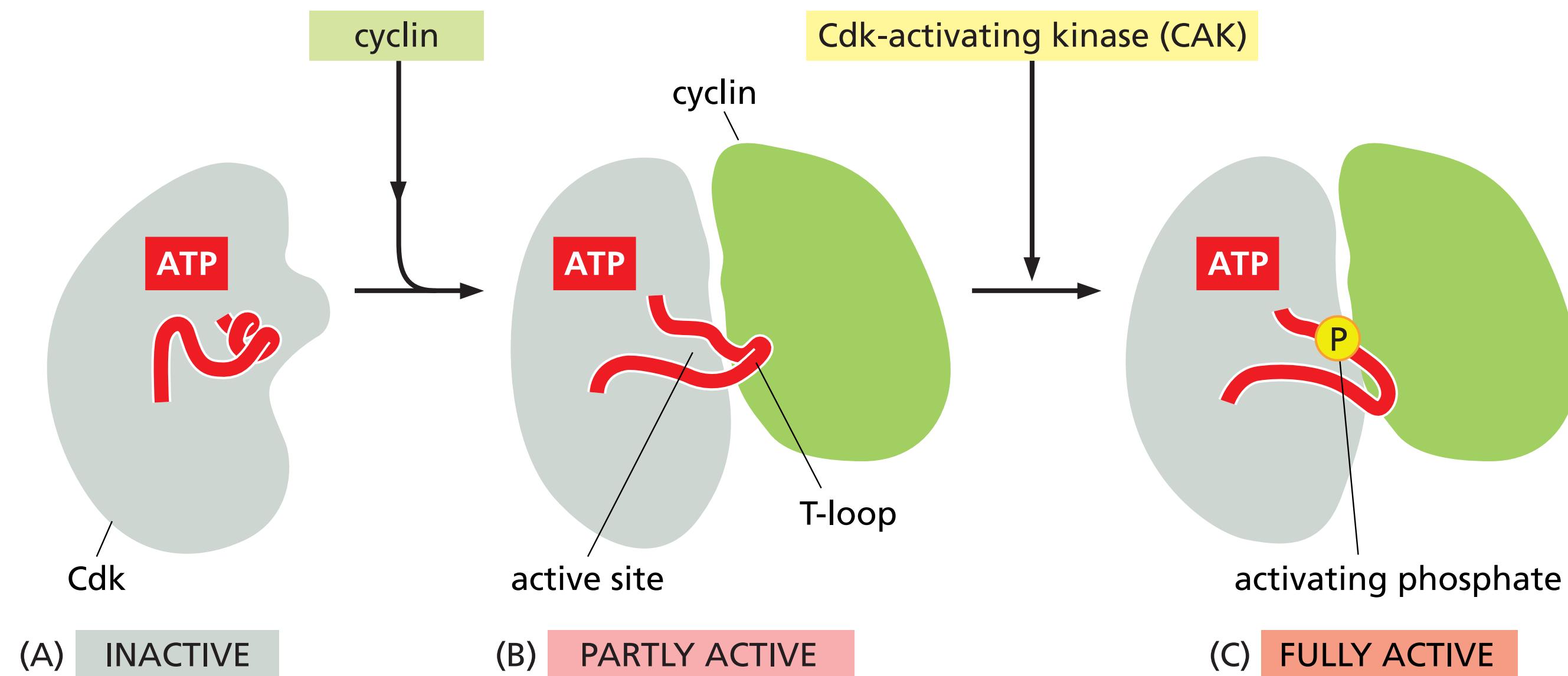
* There are three D cyclins in mammals (cyclins D1, D2, and D3).

** The original name of Cdk1 was Cdc2 in both vertebrates and fission yeast, and Cdc28 in budding yeast.

Cyclin-dependent protein kinases (Cdks)

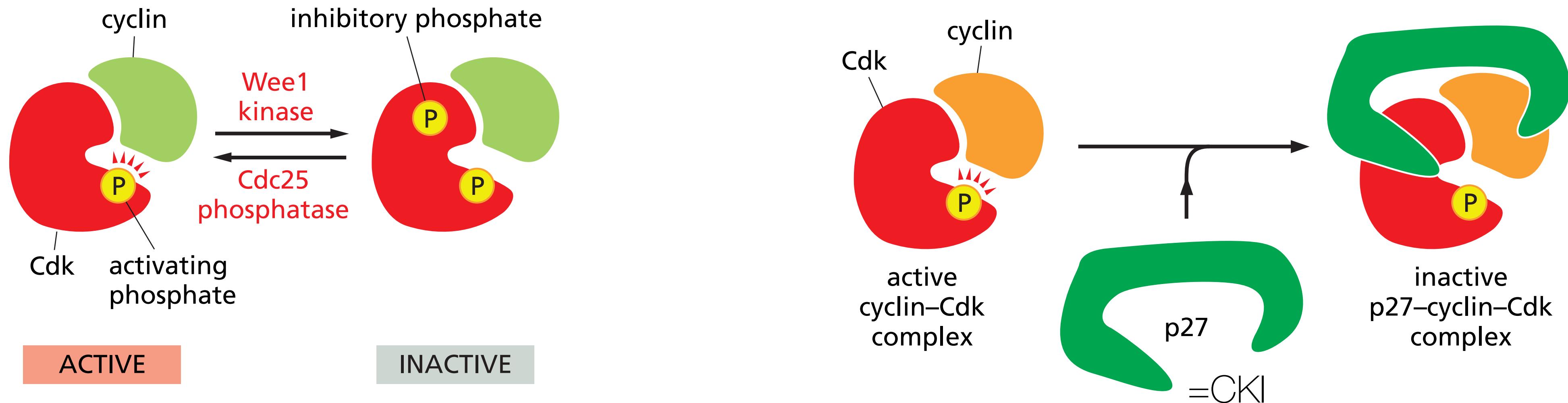
Comment les cyclines **activent** les Cdks?

- en dévoilant en partie leur **site catalytique**
- une **deuxième enzyme, la Cdk-activating kinase (CAK)** peut être nécessaire pour l'activation totale de Cdk



Cyclin-dependent protein kinases (Cdks)

- l'activité des Cdk peut être bloquée par un **phosphate inhibiteur** or par des **Cdk inhibitor Proteins (CKIs)**



- les complexes Cdk-cyclines contrôlent le cycle cellulaire en phosphorylent **différents sets de substrats (protéines)**

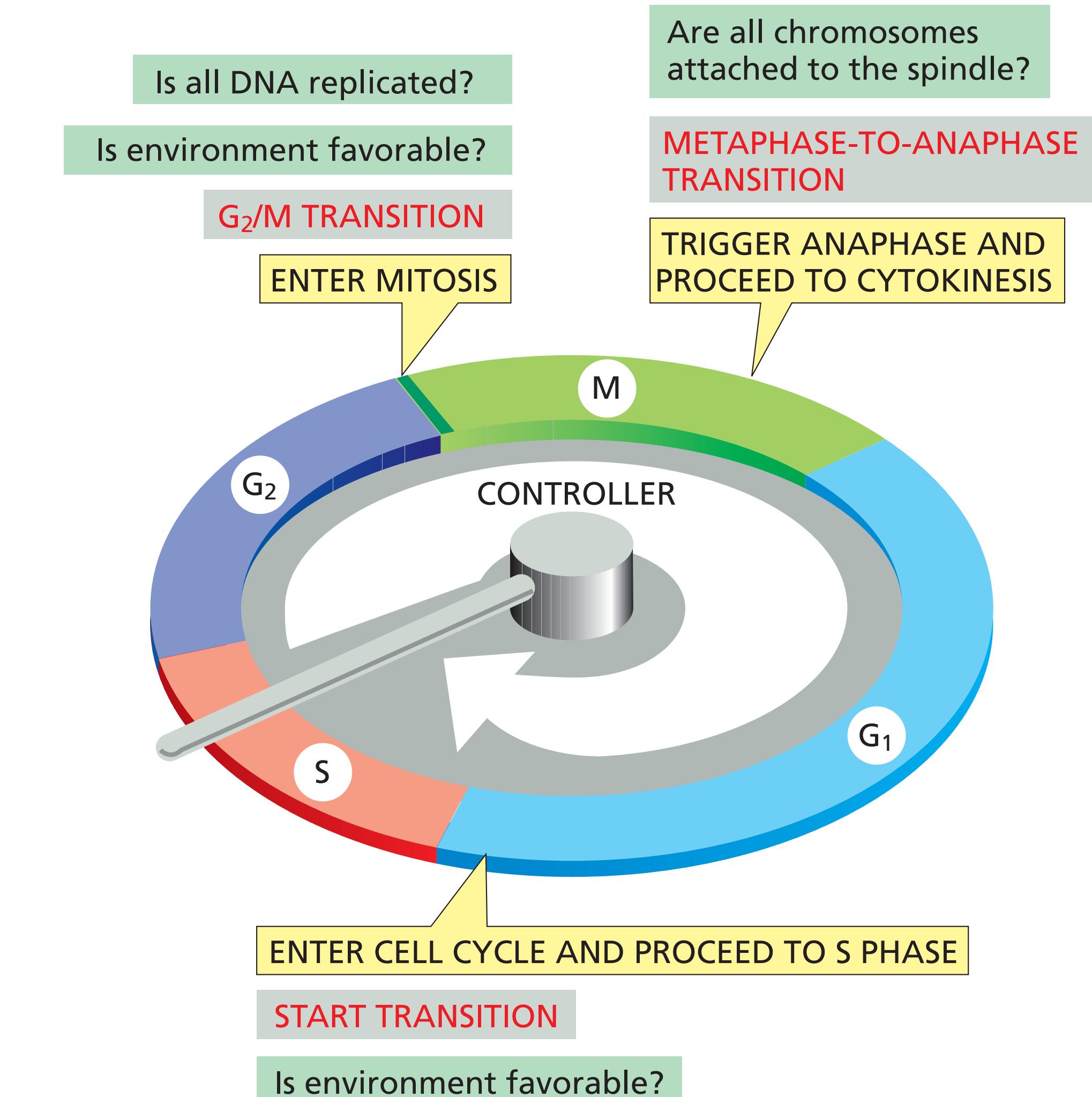
Les contrôles du cycle cellulaire

dépendent de complexes **cyclin-Cdk**

Il y a **3 niveaux** de contrôle:

- **Fin de G₁** (restriction point) - Duplication des chromosomes
- **G₂/M** - Alignement des chromosomes
- **Metaphase-to-anaphase** - Séparation des chromatides-soeurs

Est enclenchée par la **destruction de protéines**



Transition métaphase-anaphase

- Le régulateur clé est l'**anaphase-promoting complex** ou **cyclosome (APC/C)**
- C'est un membre de la famille des **ubiquitin ligases**

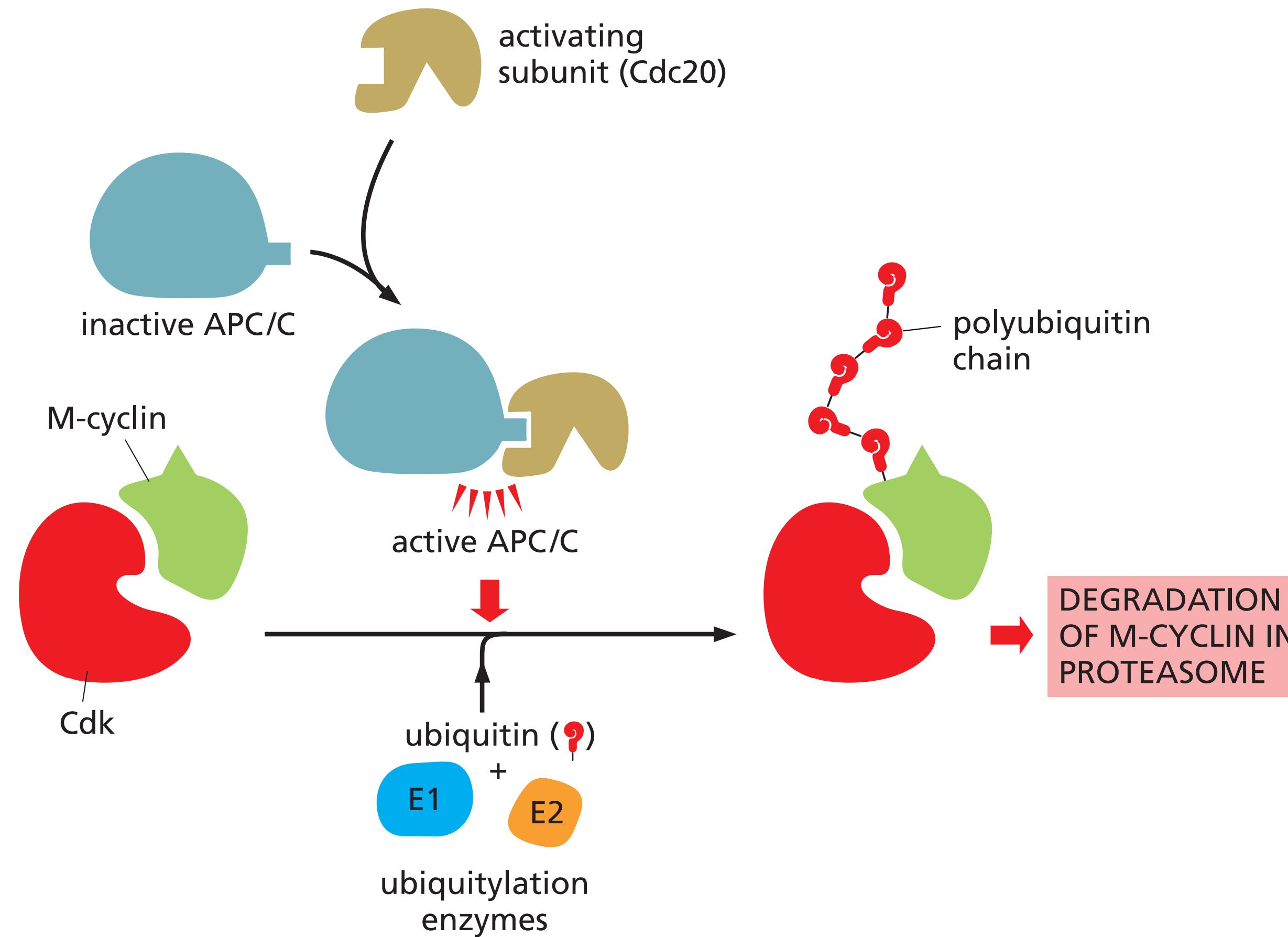
Les **ubiquitin ligases** transfèrent un groupement **ubiquitine** à un substrat protéique en vue de leur **destruction** par le **protéasome**.

Transition métaphase-anaphase

- APC/C catalyse l'ubiquitinylation et la destruction de **2 groupes de protéines**:
 1. La **securin**, qui protège liens protéiques qui tiennent les pairs de chromatides-soeurs ensemble au début de la mitose
 2. Les **S- et M-cyclines**. Leur destruction entraîne l'inactivation de la plupart des Cdk dans la cellule (jusqu'à la prochaine activation de G₁/S-Cdk).
- Son activité **change au cours du cycle** en fonction d'une **sub-unité** activatrice (Cdc20 ou Cdh1)
- Un autre régulateur est le **SCF** qui a de nombreux rôles dans la cellule.
- Il participe au cycle cellulaire en **ubiquitinylant certains CKIs** et en induisant la **destruction de G₁/S-cyclins** en début de phase S.

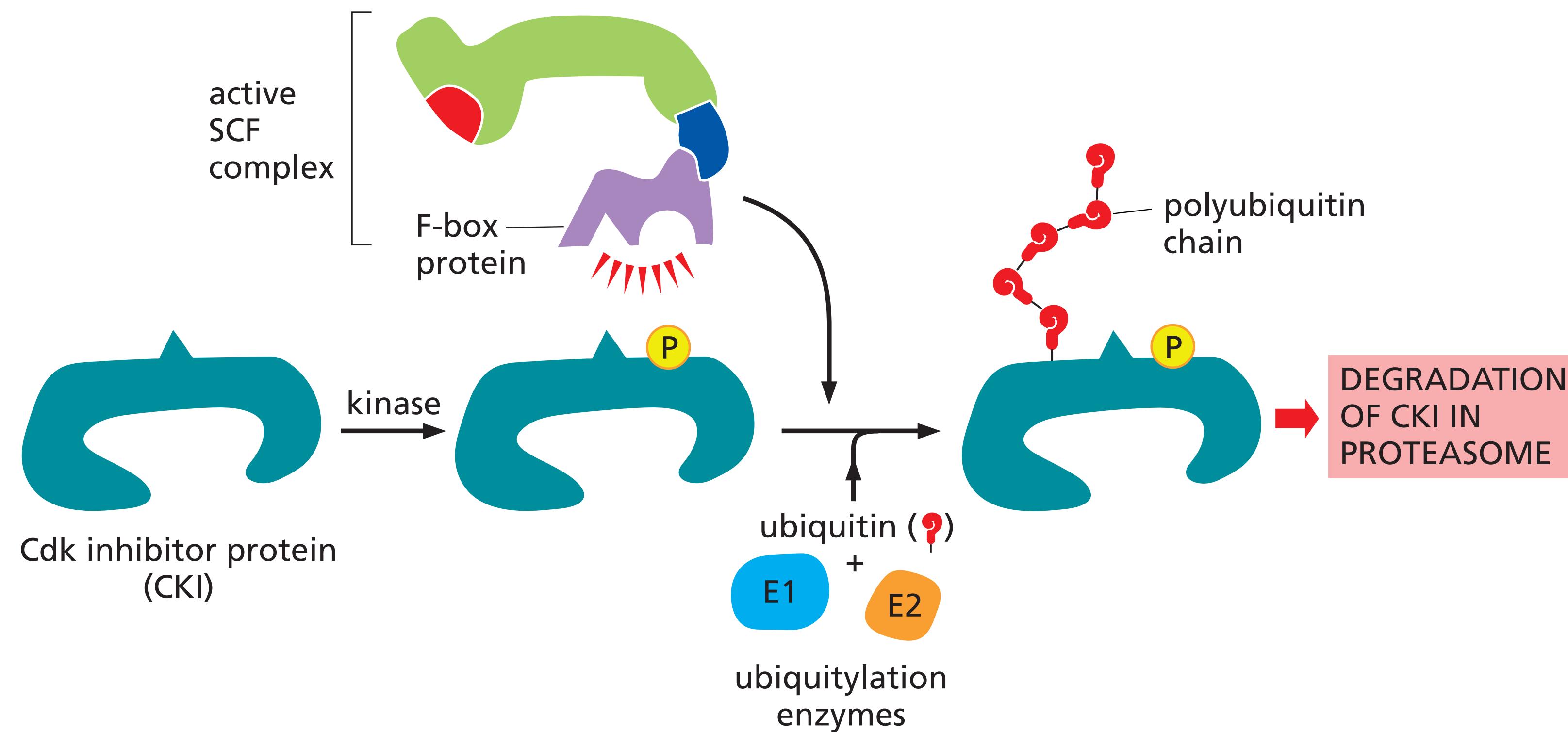
Transition métaphase-anaphase

(A) control of proteolysis by APC/C



Transition métaphase-anaphase

(B) control of proteolysis by SCF



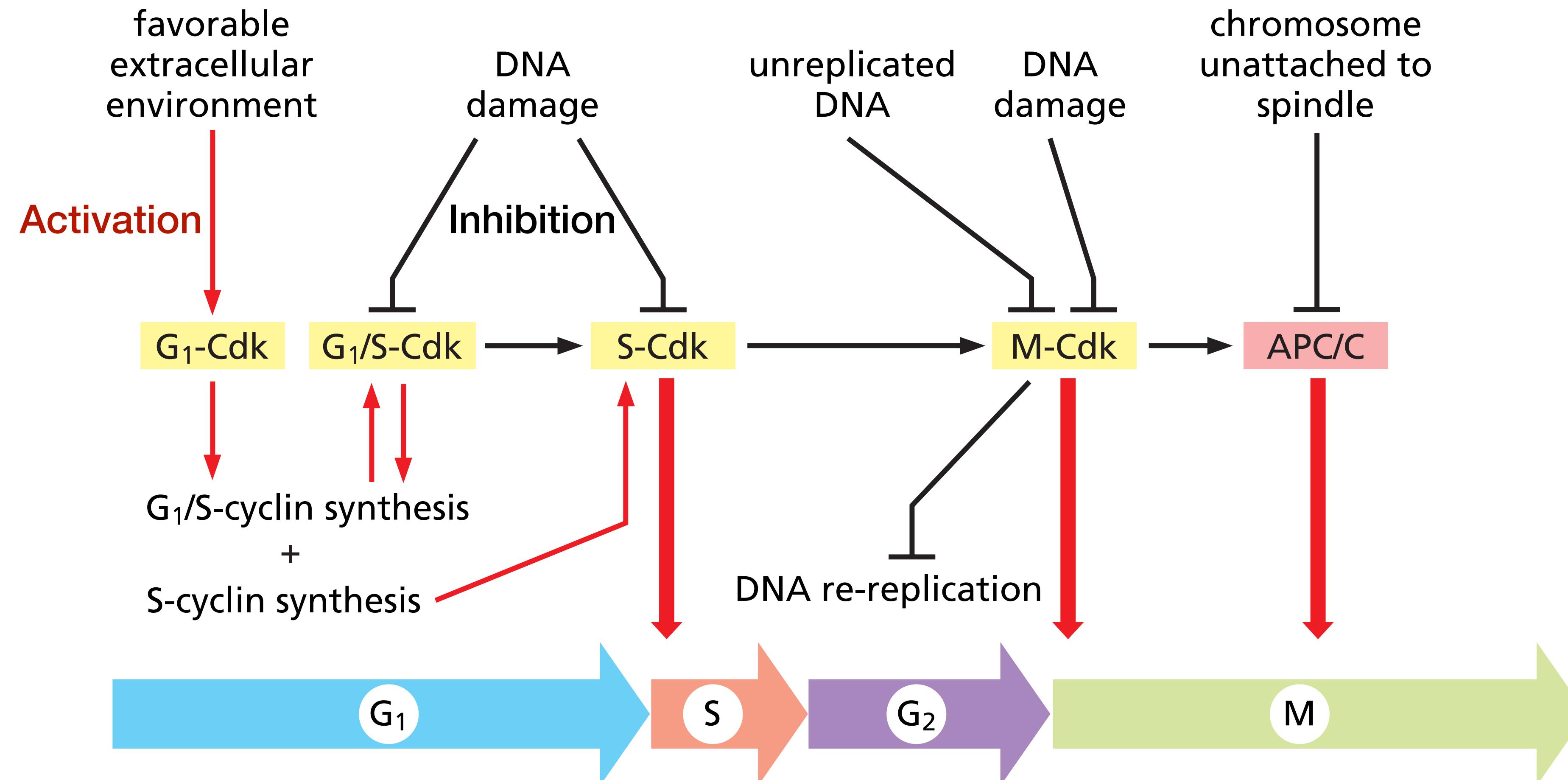
Un réseau d'interrupteurs biochimiques

pour info

TABLE 17–2 Summary of the Major Cell Cycle Regulatory Proteins

| General name | Functions and comments |
|---|---|
| Protein kinases and protein phosphatases that modify Cdks | |
| Cdk-activating kinase (CAK) | Phosphorylates an activating site in Cdks |
| Wee1 kinase | Phosphorylates inhibitory sites in Cdks; primarily involved in suppressing Cdk1 activity before mitosis |
| Cdc25 phosphatase | Removes inhibitory phosphates from Cdks; three family members (Cdc25A, B, C) in mammals; primarily involved in controlling Cdk1 activation at the onset of mitosis |
| Cdk inhibitor proteins (CKIs) | |
| Sic1 (budding yeast) | Suppresses Cdk1 activity in G ₁ ; phosphorylation by Cdk1 at the end of G ₁ triggers its destruction |
| p27 (mammals) | Suppresses G ₁ /S-Cdk and S-Cdk activities in G ₁ ; helps cells withdraw from cell cycle when they terminally differentiate; phosphorylation by Cdk2 triggers its ubiquitylation by SCF |
| p21 (mammals) | Suppresses G ₁ /S-Cdk and S-Cdk activities following DNA damage |
| p16 (mammals) | Suppresses G ₁ -Cdk activity in G ₁ ; frequently inactivated in cancer |
| Ubiquitin ligases and their activators | |
| APC/C | Catalyzes ubiquitylation of regulatory proteins involved primarily in exit from mitosis, including securin and S- and M-cyclins; regulated by association with activating subunits Cdc20 or Cdh1 |
| Cdc20 | APC/C-activating subunit in all cells; triggers initial activation of APC/C at metaphase-to-anaphase transition; stimulated by M-Cdk activity |
| Cdh1 | APC/C-activating subunit that maintains APC/C activity after anaphase and throughout G ₁ ; inhibited by Cdk activity |
| SCF | Catalyzes ubiquitylation of regulatory proteins involved in G ₁ control, including some CKIs (Sic1 in budding yeast, p27 in mammals); phosphorylation of target protein usually required for this activity |

Un réseau d'interrupteurs biochimiques

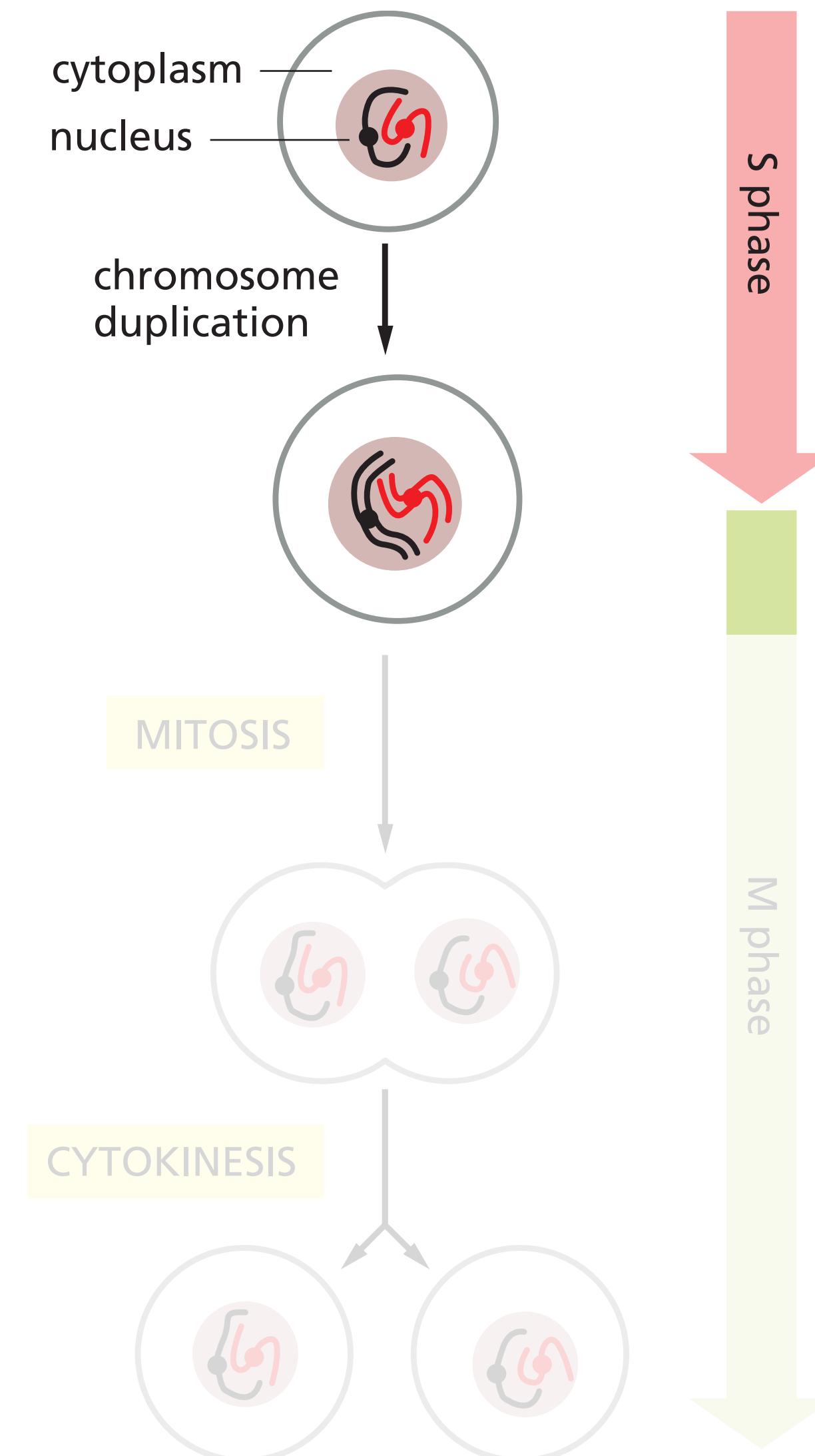


Les phases du cycle cellulaire en détail

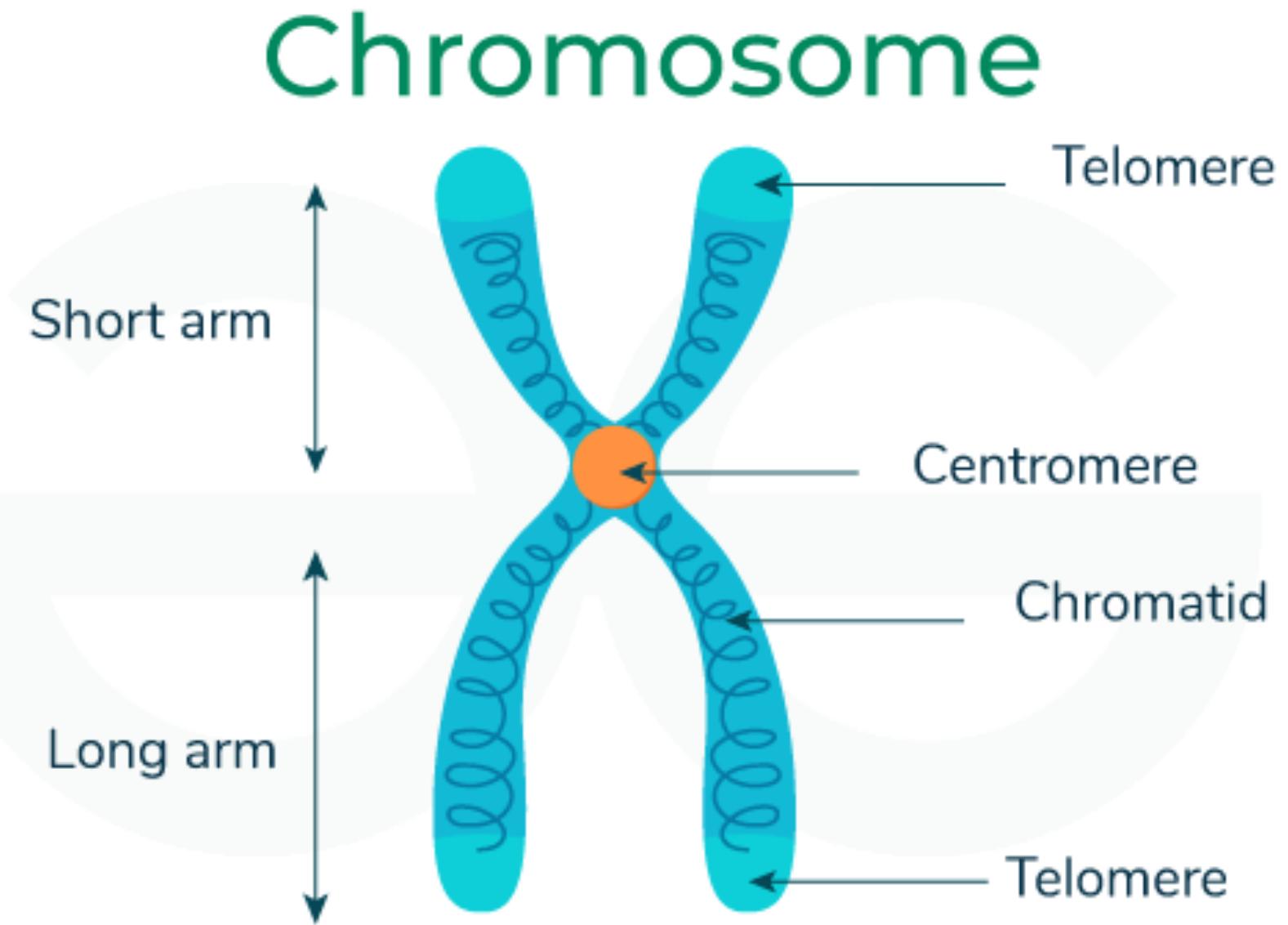
La phase S = réPLICATION de l'ADN

= moment de **l'interphase** où le génome est **dupliqué**

- chaque molécule d'ADN (**chromosome**) est copiée
- la **quantité d'ADN double** dans la cellule durant cette phase
- le nombre de **chromosomes** reste le **même**: à la fin de cette phase, chaque chromosome est formé de **deux molécules identiques** appelées **chromatides soeurs**

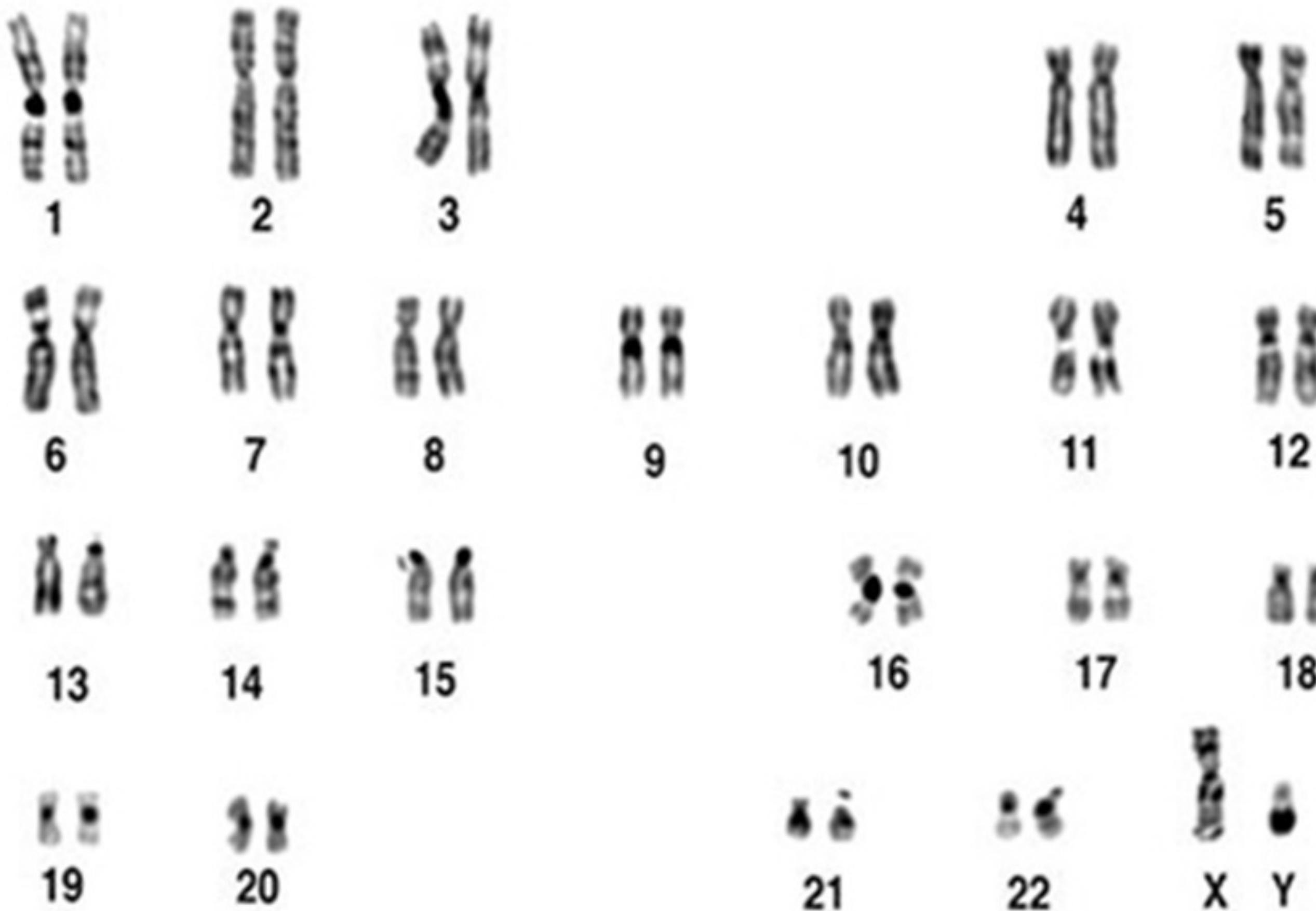


Les chromosomes mitotiques



- les chromatides soeurs sont attachées par un complexe de protéines au niveau du **centromère** (pas toujours au centre)
- la région du centromère est **peu active transcriptionnellement**

Karyotype



- les chromosomes sont hautement **condensés** (métaphase) et contiennent **deux chromatides soeurs**
- les chromosomes sont classés par paires de **chromosomes homologues**
- Il y a **23 paires de chromosomes**, dont 22 paires d'**autosomes** et une paire de **chromosomes sexuels X et Y**
- Cellule **somatique** diploïde d'un humain mâle

Recap - définitions utiles

- **Chromosome:** molécules d'ADN double brin associée à des protéines structurales
- **Chromatides:** molécules d'ADN double brin issues de la réplication de l'ADN. En phase G2, chaque chromosome est constitué de deux chromatides soeurs essentiellement identiques.
- **Chromatine:** matière des chromosomes, constituée d'ADN et de protéines structurales. Un chromosome est fait de chromatine.
- **Haploïde:** qui ne contient qu'un exemplaire de chaque chromosome. (correspond à une quantité d'ADN égal à $1N$)
- **Diploïde:** qui contient deux exemplaires de chaque chromosome, dits chromosomes homologues (correspond à une quantité d'ADN égal à $2N$)

La phase S = réplication de l'ADN

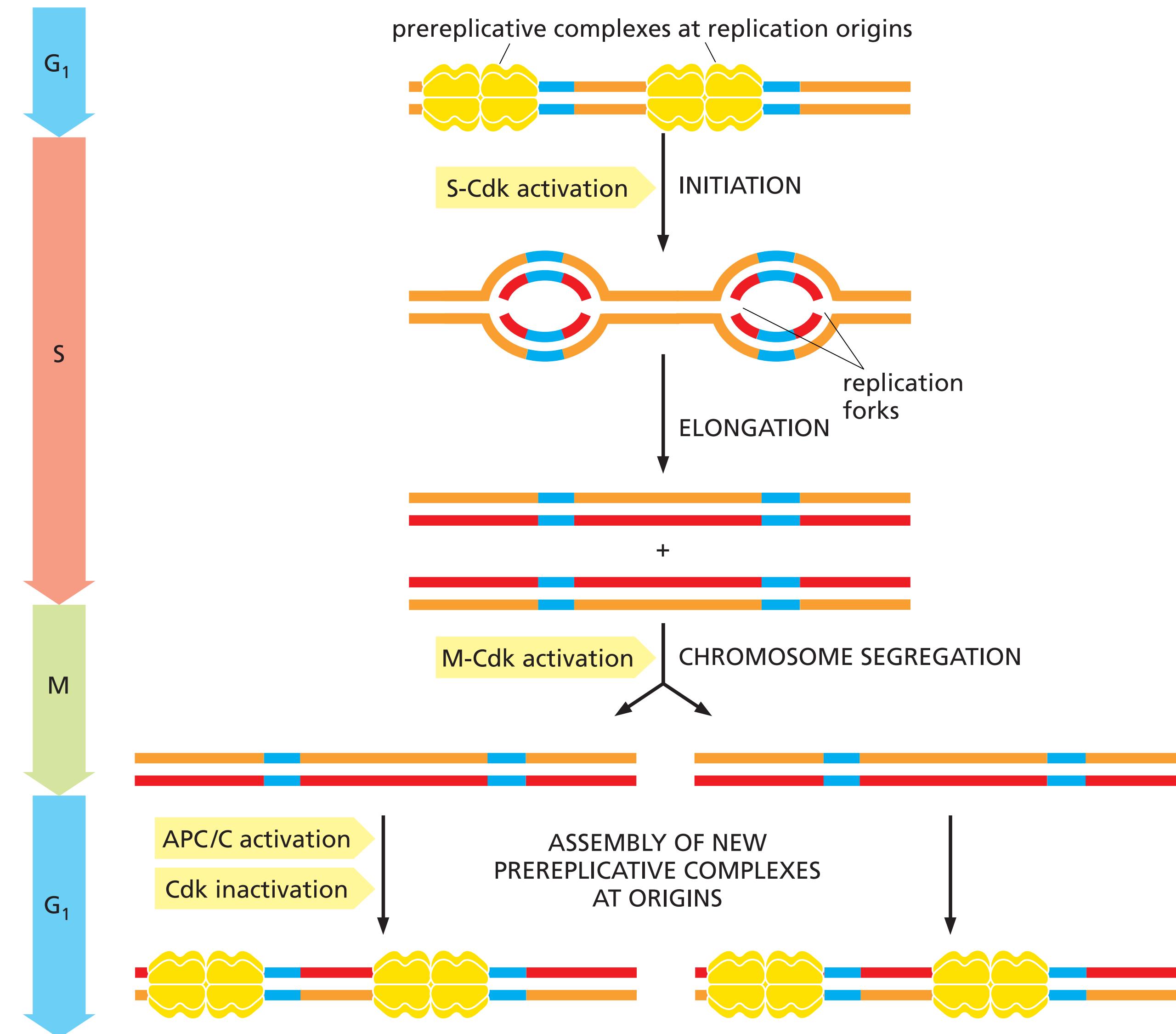
Challenges pour la cellule:

1. La réplication doit être très **précise** pour minimiser le nombre de mutations (***voir mutations de l'ADN et réparation***)
2. Chaque nucléotide ne doit être copié qu'**une seule fois** - contrôle du cycle cellulaire

S-Cdk initie la réplication de l'ADN

- **1 fois** par cycle
- La réplication de l'ADN commence aux **origines de réplication** (présentes à différents endroits du génome)
- Pour s'assurer que la réplication n'ait lieu qu'une seule fois au cours d'un cycle, il y a deux étapes importantes:
 1. Fin de mitose/début G1: hélicases inactives lient les origines de réplication pour former le **prereplicative complex** (preRC)
 2. En phase S: **activation des hélicases** et ouverture de l'ADN - les hélicases sont ensuite enlevées

S-Cdk initie la réplication de l'ADN

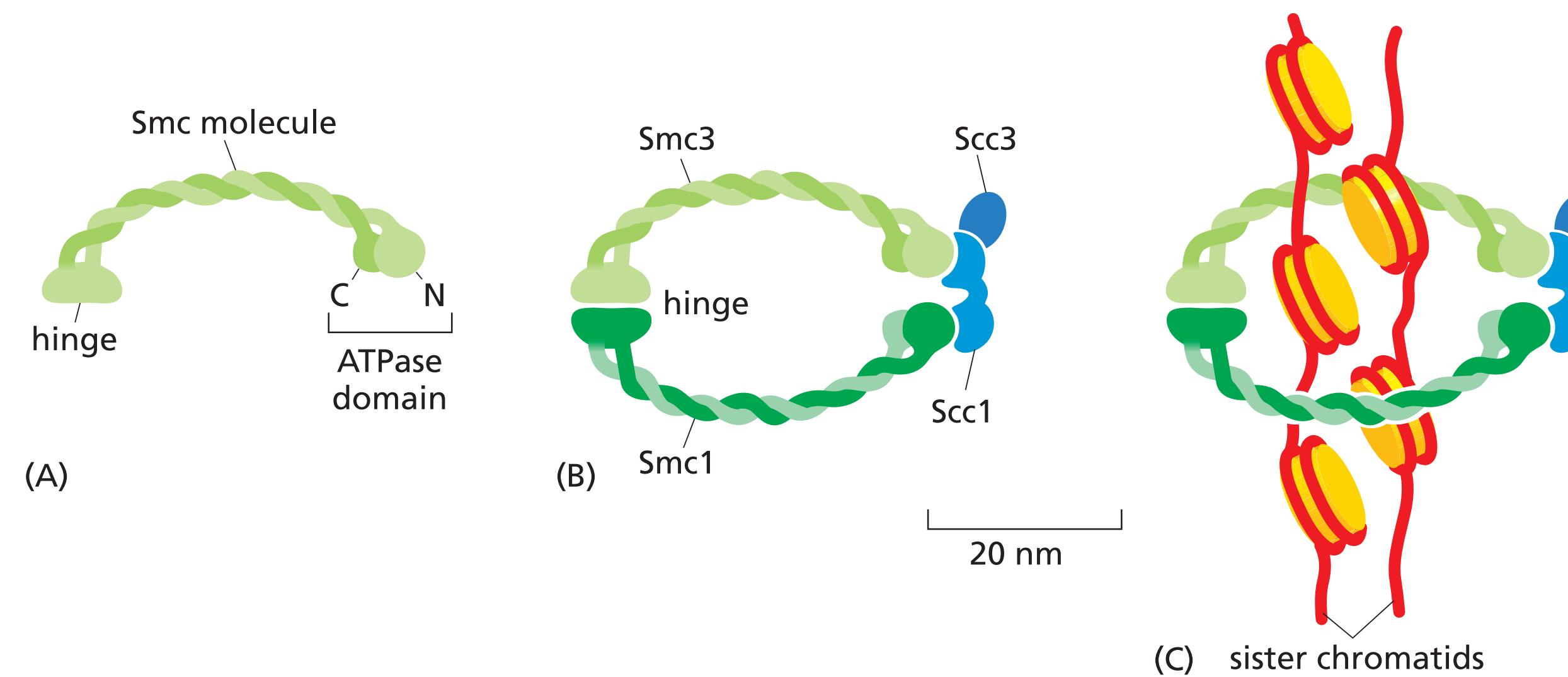


S-Cdk initie la réplication de l'ADN

- Chez les eukaryotes, l'ADN forme un complexe avec des **protéines** (histones et autres) et est condensé sous forme de **chromatine** et **chromosomes** (en détail l'année prochaine)
- Lors de la réplication, il faut aussi **doubler ce matériel**
- S-Cdk stimule la **production des histones** qui sont directement incorporés au niveau de la fourchette de réplication

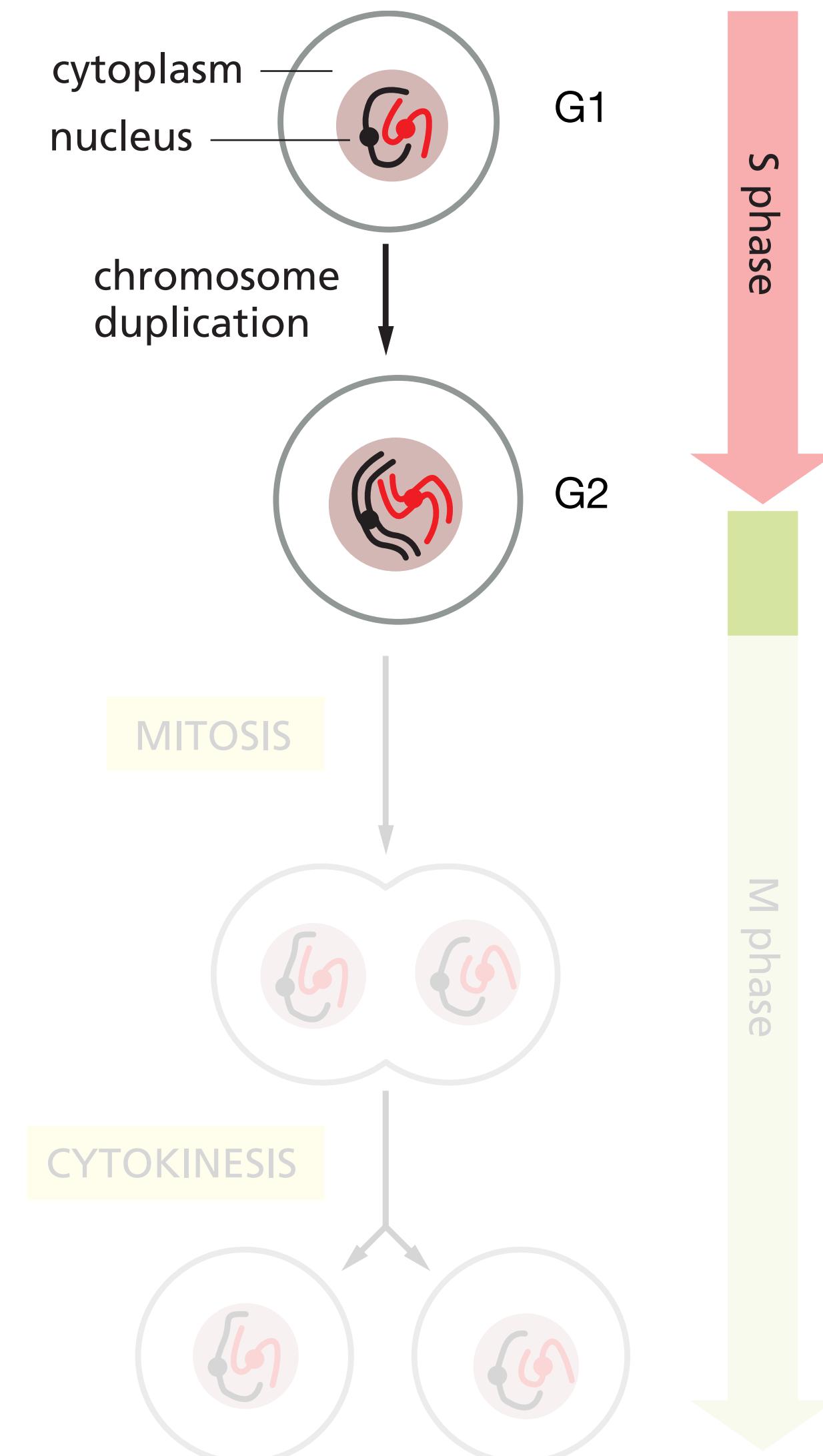
S-Cdk initie la réplication de l'ADN

- A la fin de la phase S, chaque chromosome est constitué d'une **paire de chromatides soeurs** (identiques!) attachées ensemble
- Ceci est très important pour leur **positionnement sur le réseau mitotique** (voir plus loin) et pour que la **ségrégation des chromosomes** se passe bien
- Ce phénomène dépend d'un large complexe protéique, la **cohésine**, qui forme des structures circulaires autour des chromatides soeurs



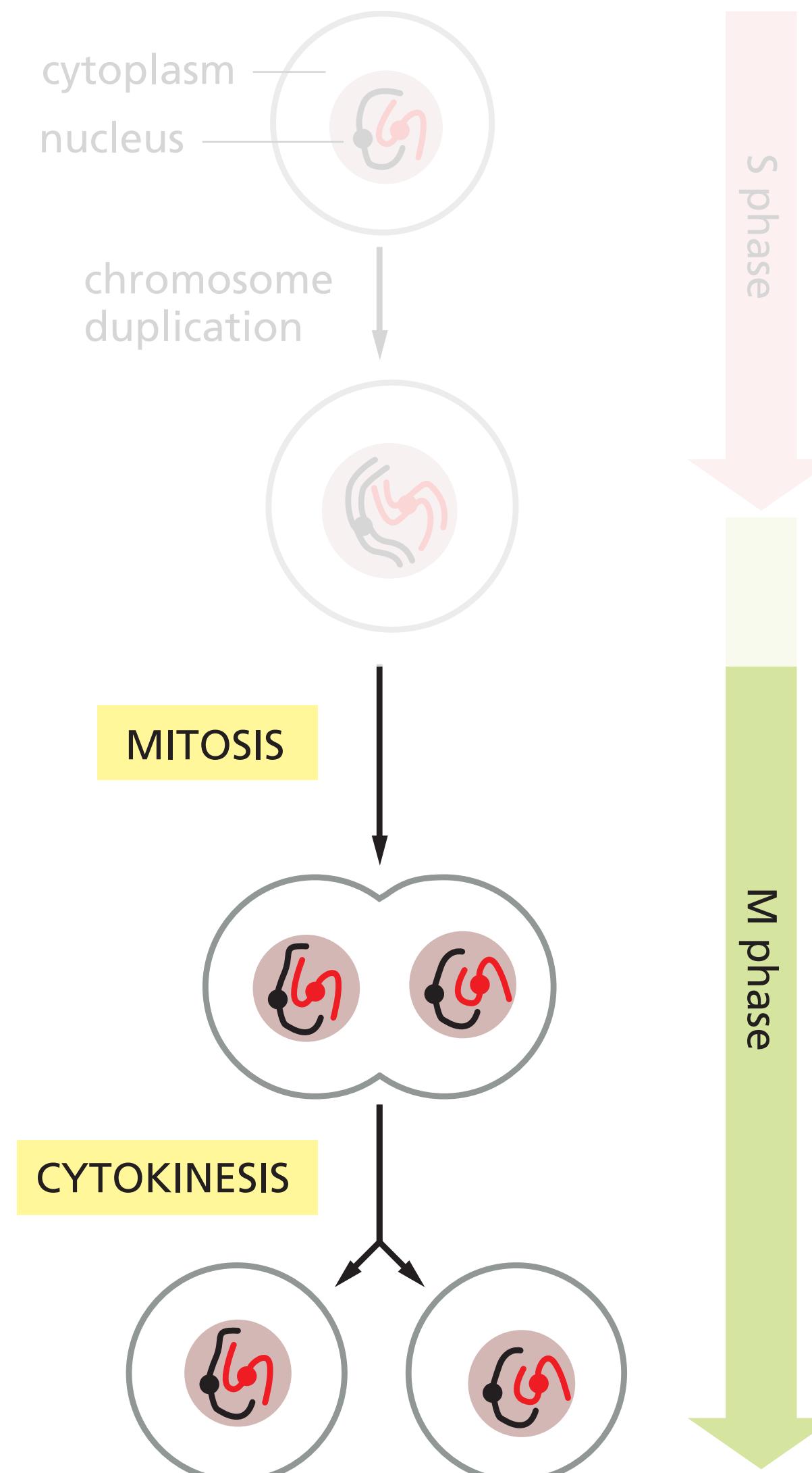
La réplication des chromosomes

- **Aspects moléculaires** de la réplication ont été vus
- Le **nombre de chromosomes** ne change pas, une cellule diploïde reste diploïde
- Les **chromatides soeurs** vont être séparées dans les cellules filles lors de la **mitose**

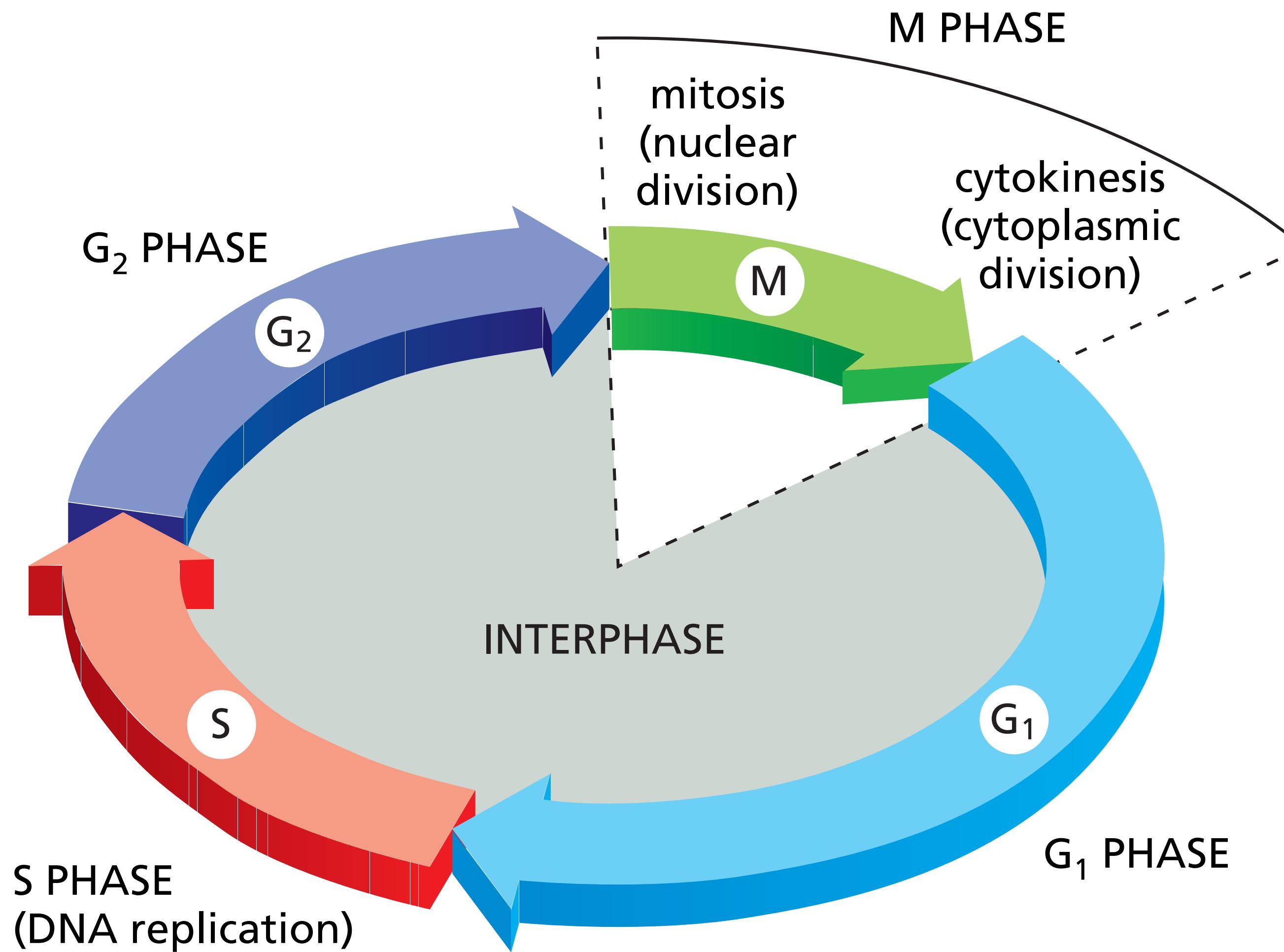


La mitose = division cellulaire

- Séparation physique de la **cellule mère** en **deux cellules filles**
- But: accroître le **nombre de cellules** (croissance, diversification des fonctions, ...)
- But: maintenir et amplifier l'**information génétique** (reproduction, ...)



La mitose = division cellulaire



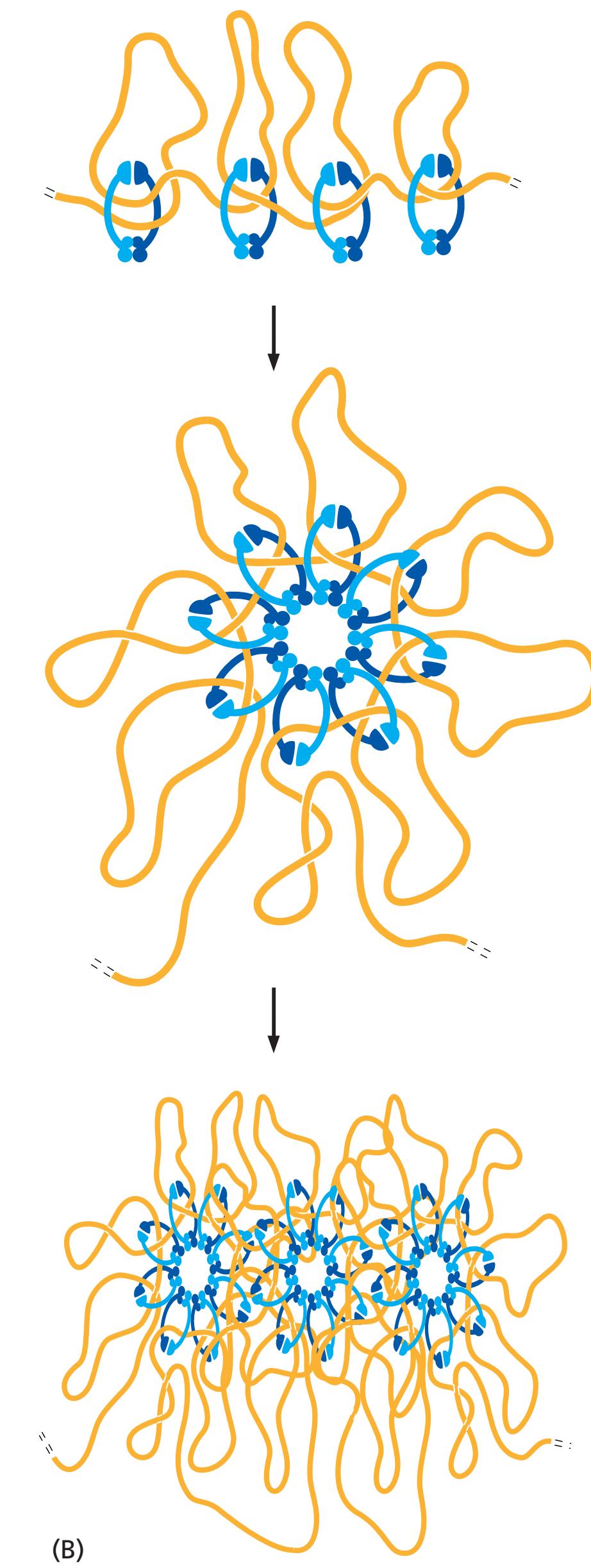
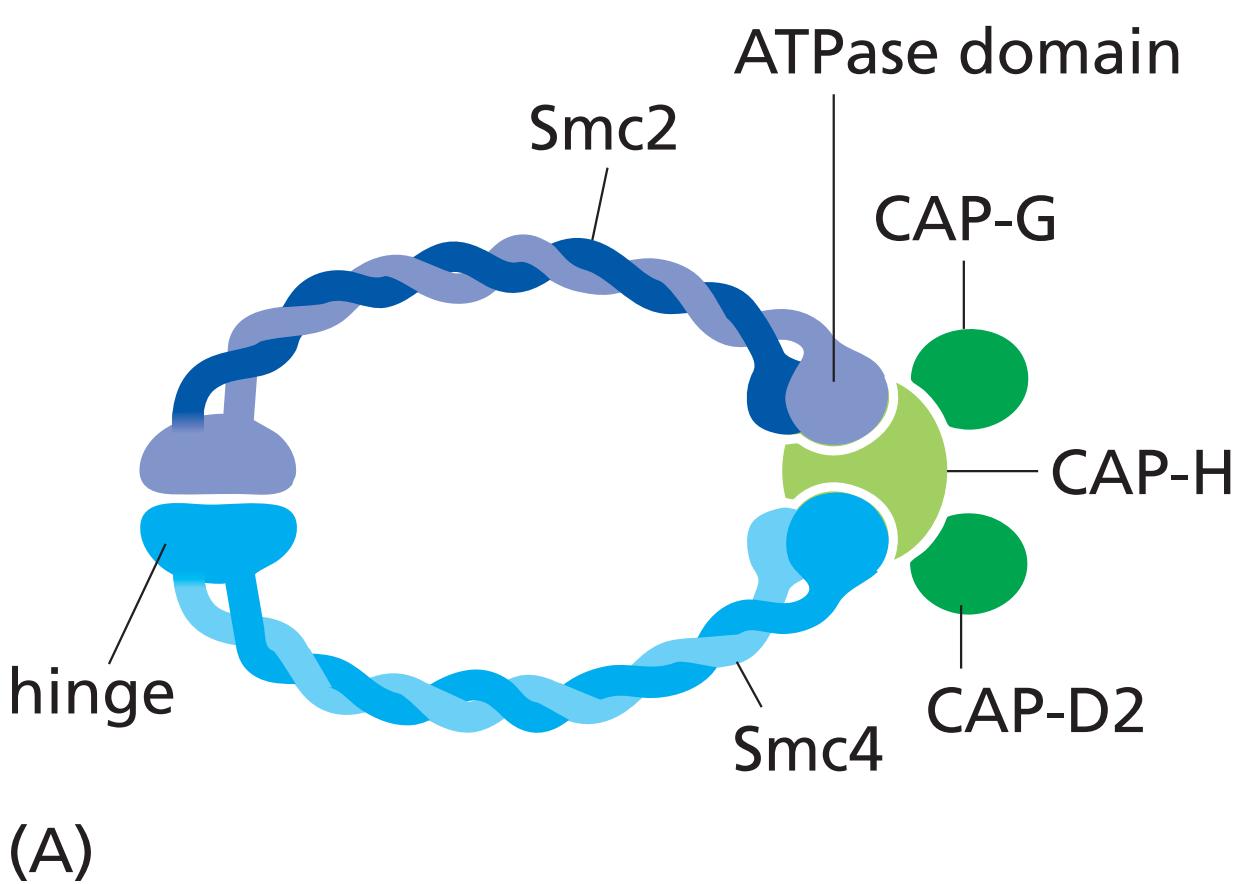
- **Mitose** au sens strict est la séparation des génomes
- **Cytokinèse** est la séparation des cellules
- ! la **réplication de l'ADN** n'a pas lieu pendant la mitose

M-Cdk induit le début de la mitose

- A la **transition G2/M**, augmentation abrupte de **M-Cdk** active
- **M-Cdk** (et autres) phosphorylent de nombreuses protéines, ce qui induit la formation du **réseau mitotique**, et **l'attachement des paires de chromatides-soeurs**
- A la **transition metaphase-anaphase**, **APC/C** induit la destruction de la **securin**, qui libère une protéase, qui clive la **cohésine**. Ceci induit la **séparation** des chromatides-soeurs
- M-Cdk induit aussi la **condensation des chromosomes**

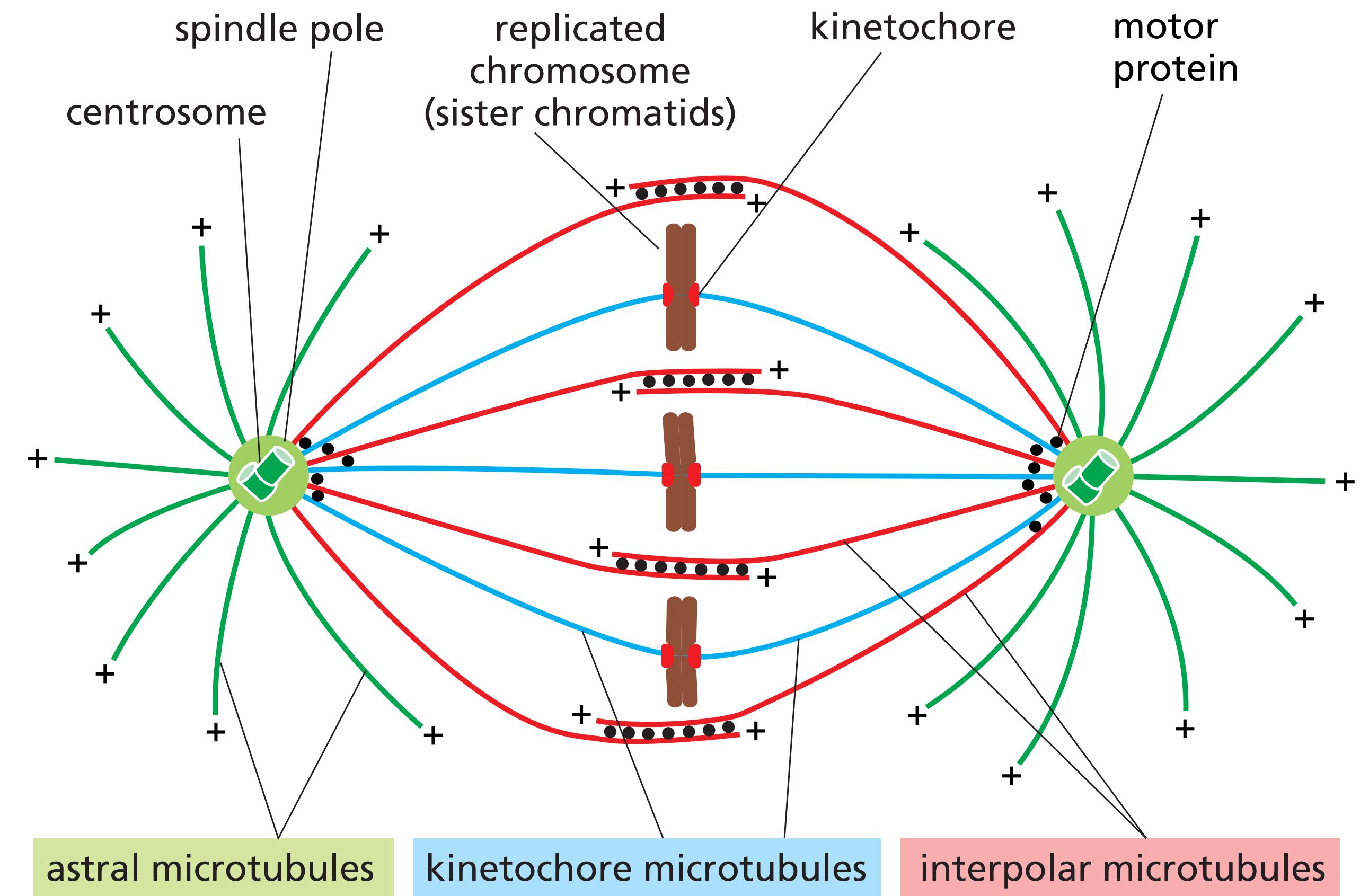
M-Cdk induit le début de la mitose

- M-Cdk induit aussi la **condensation des chromosomes**
- Ceci dépend d'un complexe de 5 protéines appelée la **condensine**



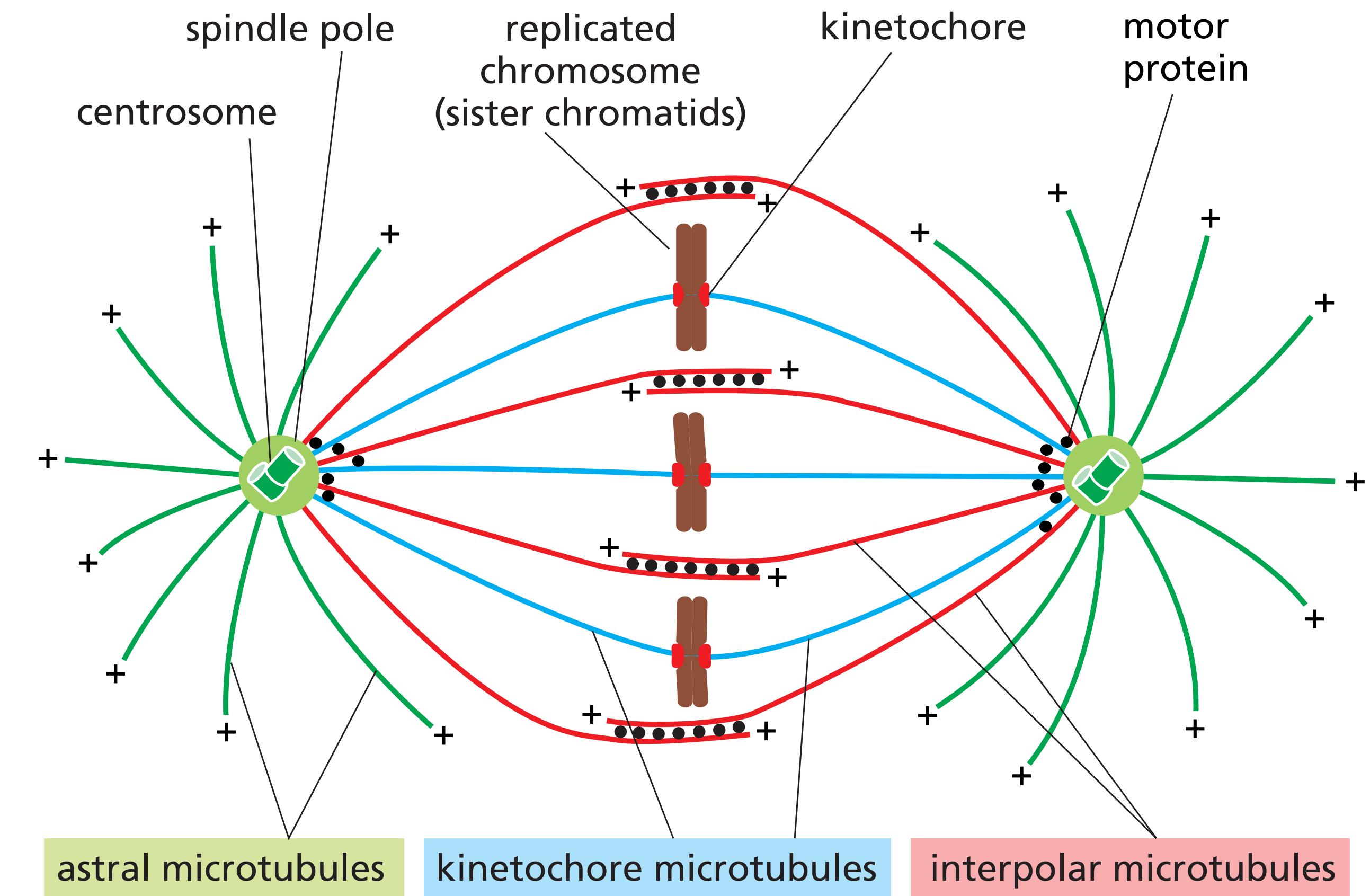
Le réseau mitotique

- Le réseau mitotique est composé d'un **réseau bipolaire de microtubules**
 - les extrémités - se trouvent aux pôles
 - les extrémités + irradient autour des pôles
- Son assemblage est induit par **M-Cdk**
- Les **microtubules interpolaires** se superposent entre les pôles
- Les **microtubules kinetochores** sont attachés aux chromatides-soeurs via les kinetochores (structure protéique) situés aux centromères des chromatides
- Les **microtubules astraux** positionnent le réseau dans la cellule
- Pour s'assembler et fonctionner, le réseau mitotique dépend de **protéines motrices**



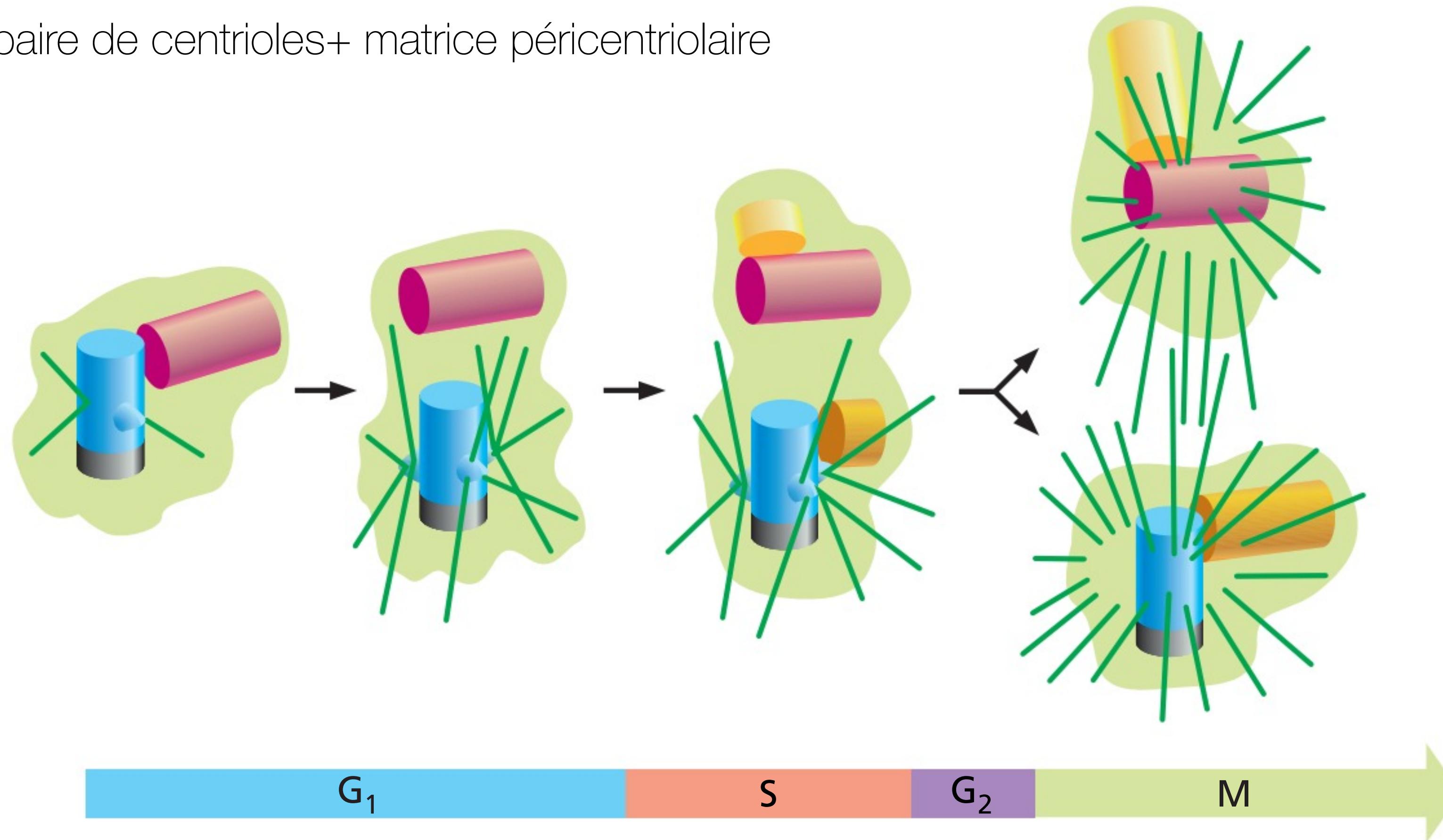
Le réseau mitotique

- Le réseau mitotique doit avoir **2 pôles**
- Les cellules animalent entament la mitose avec une paire de **centrosomes**
- Les 2 centrosomes sont des **pôles “pré-fabriqués”** qui facilitent l'assemblage du réseau mitotique
- La **duplication du centrosome** survient pendant la S-phase



La duplication des centrosomes

1 centrosome = 1 paire de centrioles + matrice péricentriolaire



Belle journée!