

# **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**

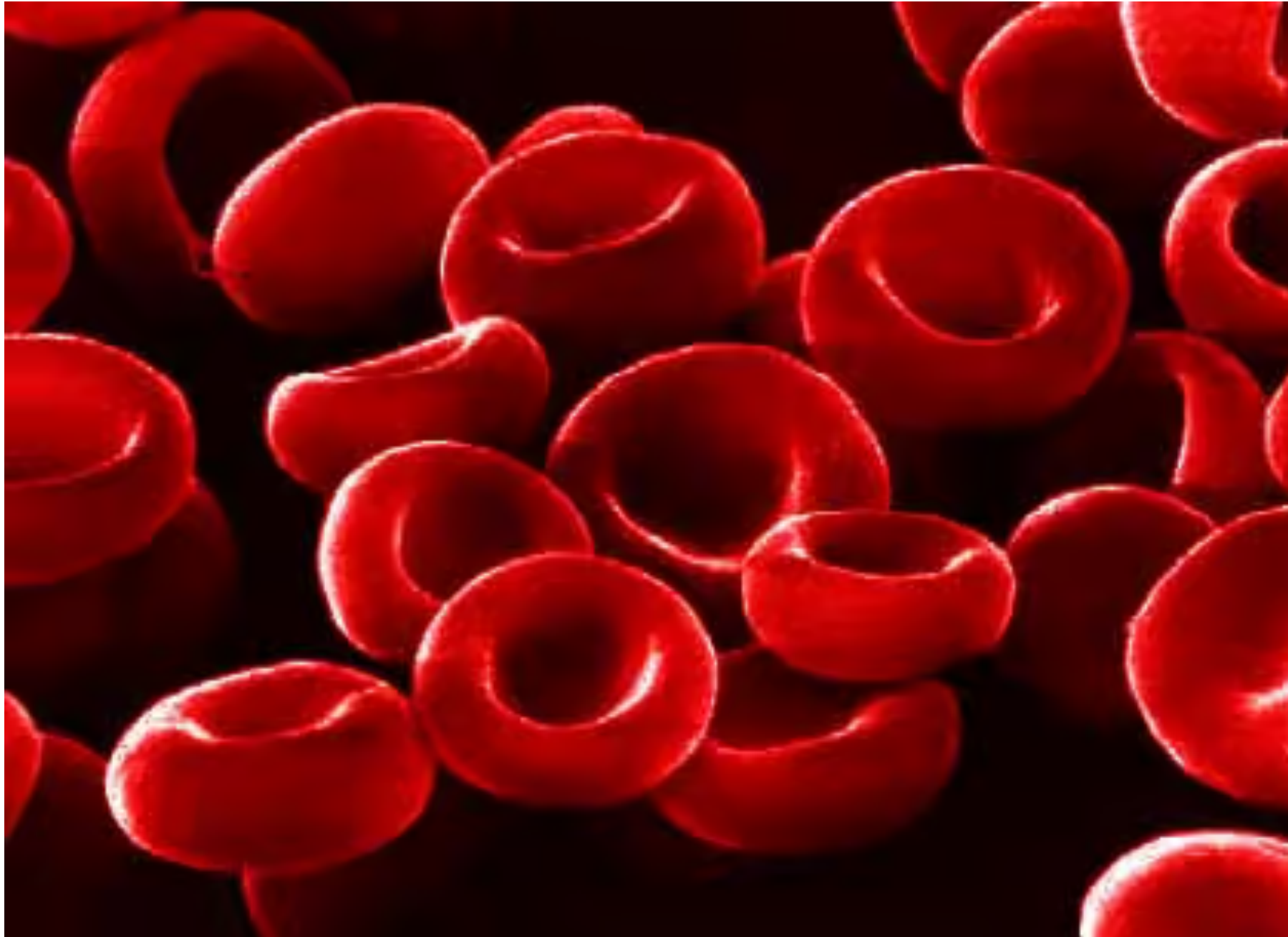
# La théorie cellulaire (updated)

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

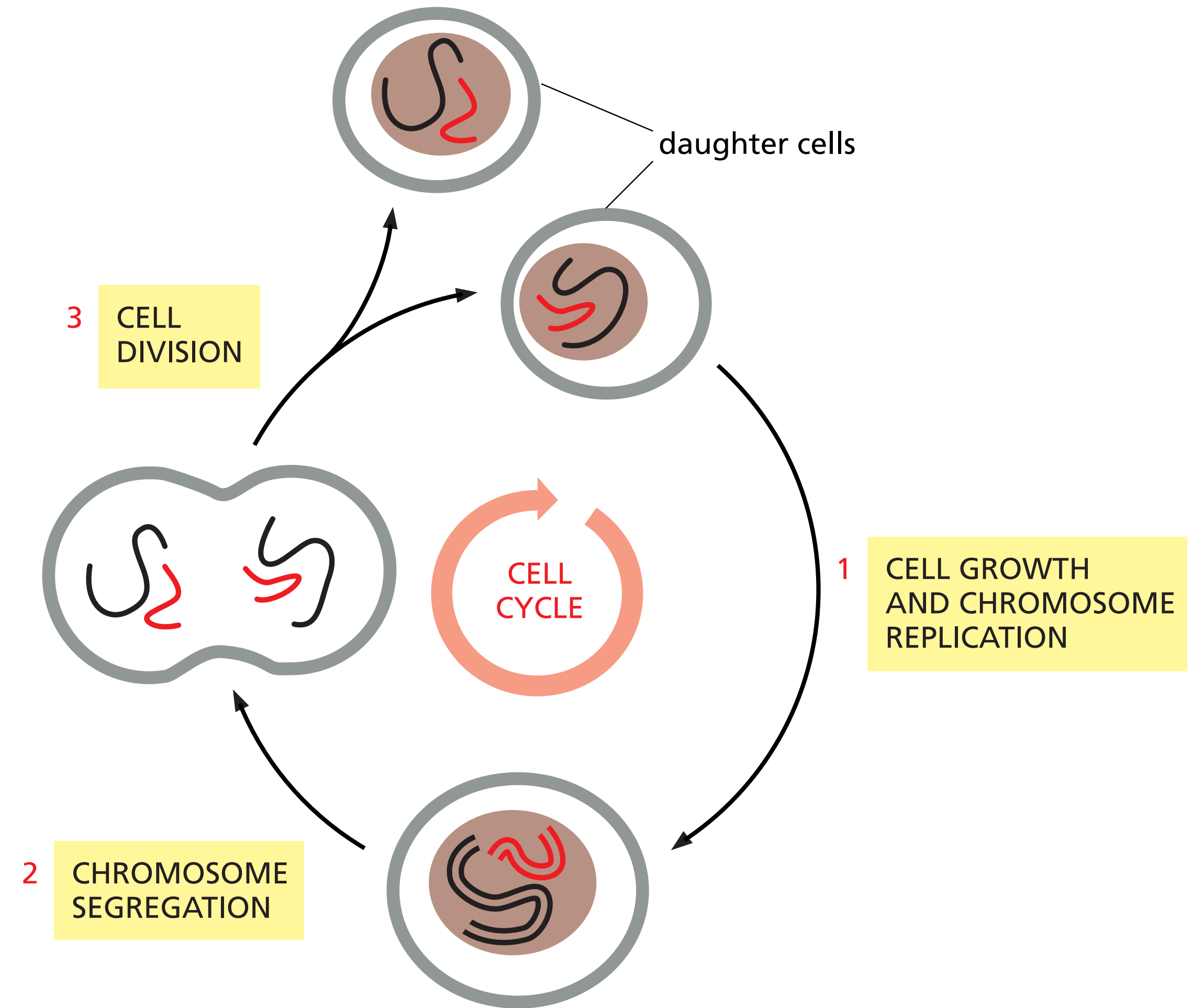


# Le cycle cellulaire

- 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

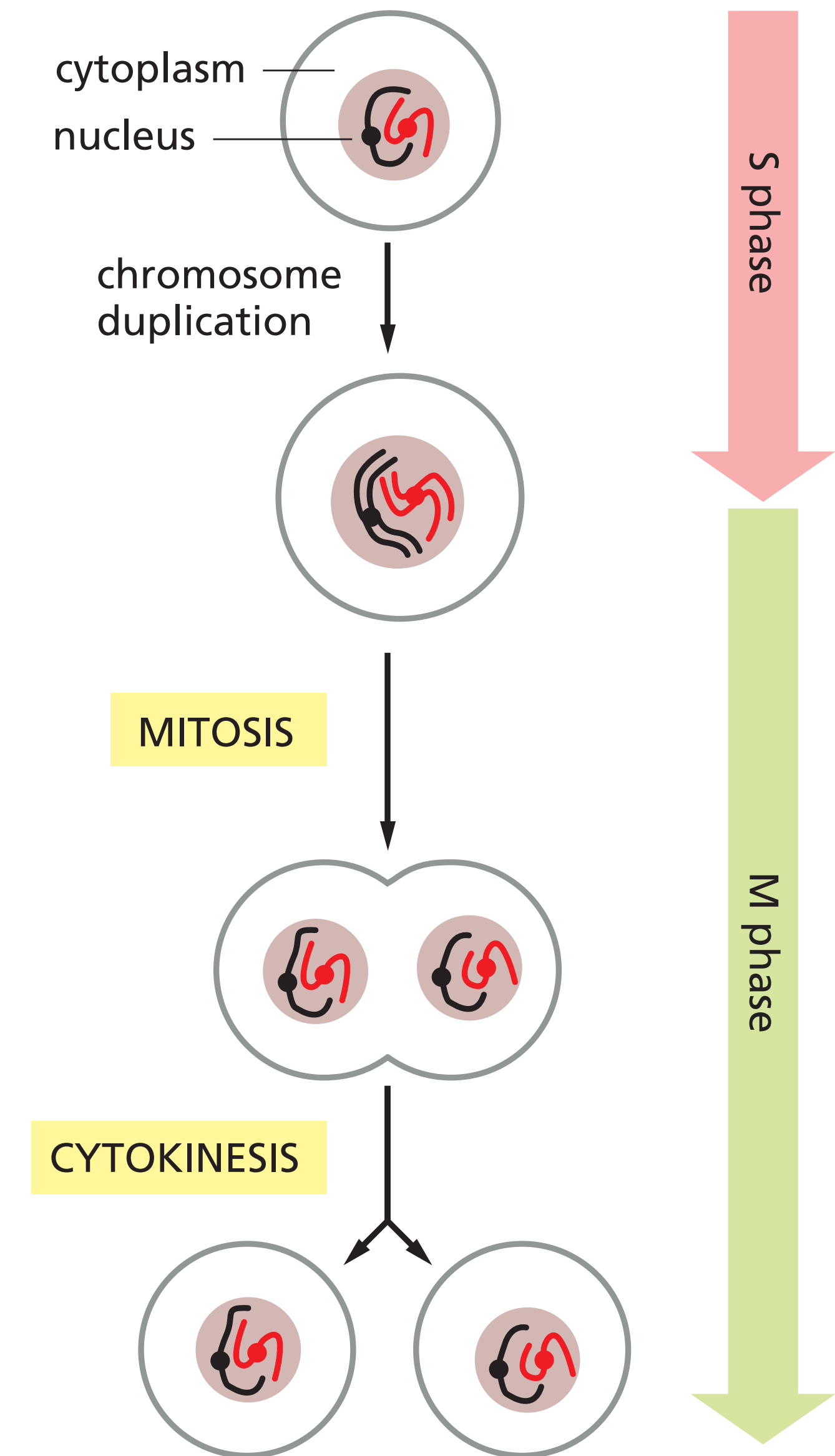
- Pour produire deux cellules **identiques**:
  - l'**ADN** de chaque chromosome doit être rigoureusement **recopié**
  - les chromosomes doivent être **distribués** dans les cellules filles
  - les cellules produisent aussi des **organelles** et **macromolécules**



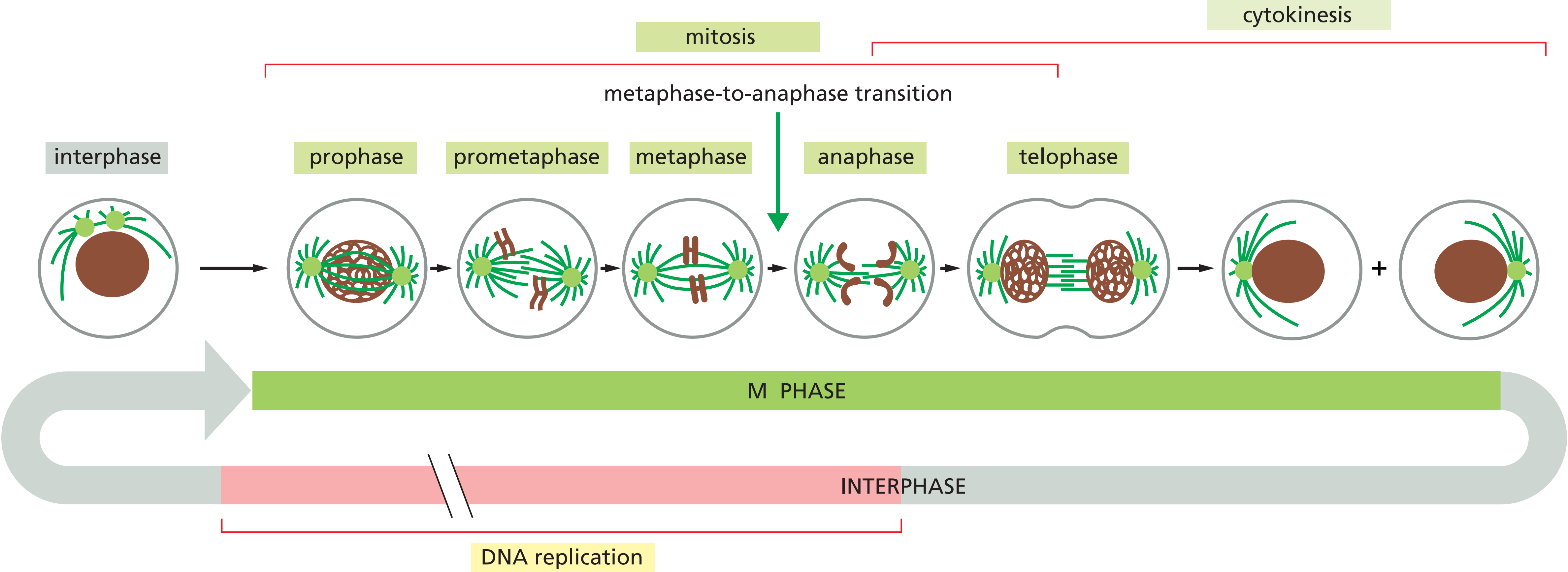


# Le cycle cellulaire, en bref

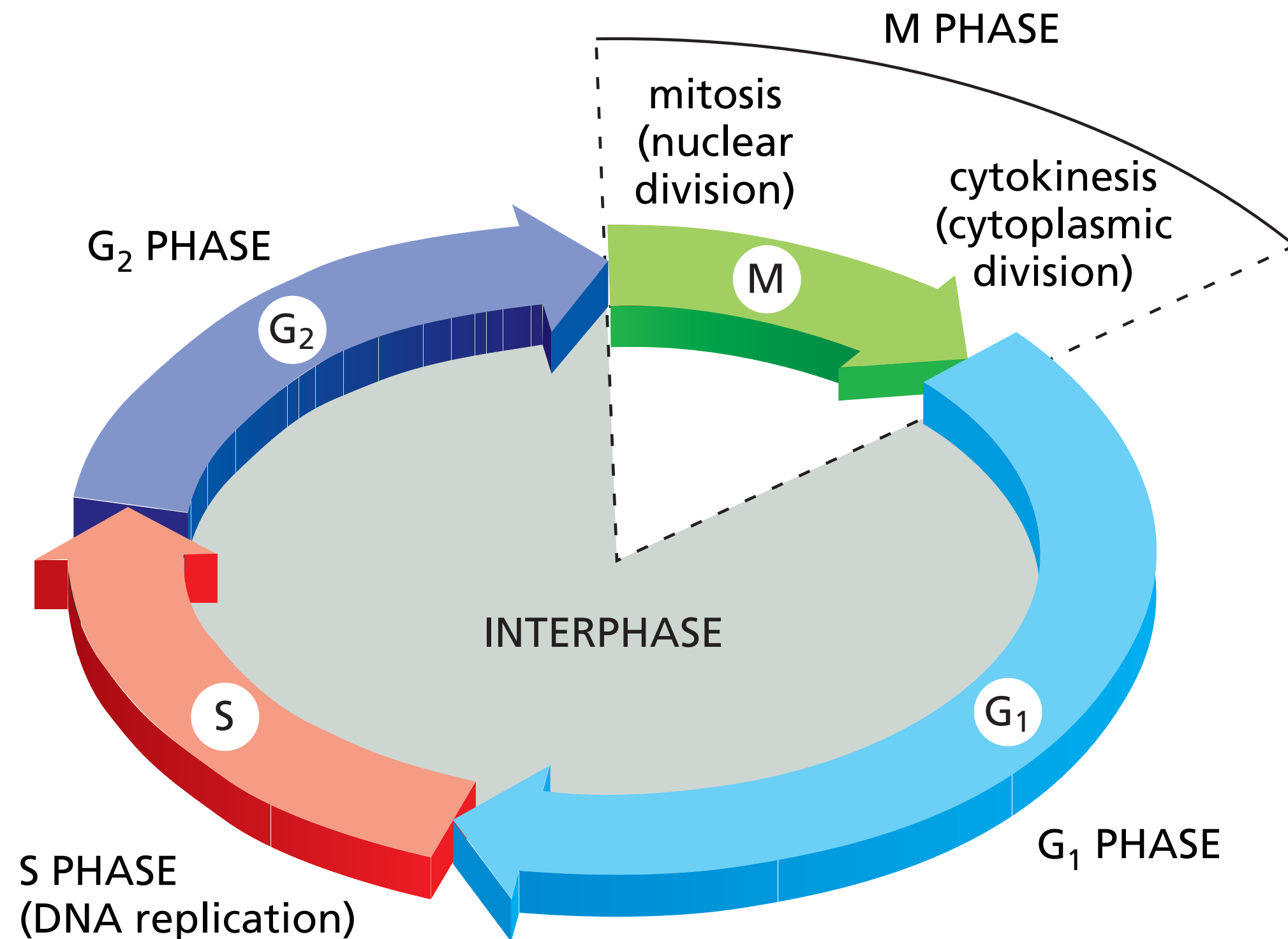
- Pour produire deux cellules **identiques**:
  - l'**ADN** de chaque chromosome doit être rigoureusement **recopié**
    - ➔ **S phase, 10-12h dans les cellules de mammifères**
  - les chromosomes doivent être **distribués** dans les cellules filles
    - ➔ **M phase, ~1h dans les cellules de mammifères**



# Le cycle cellulaire, en bref

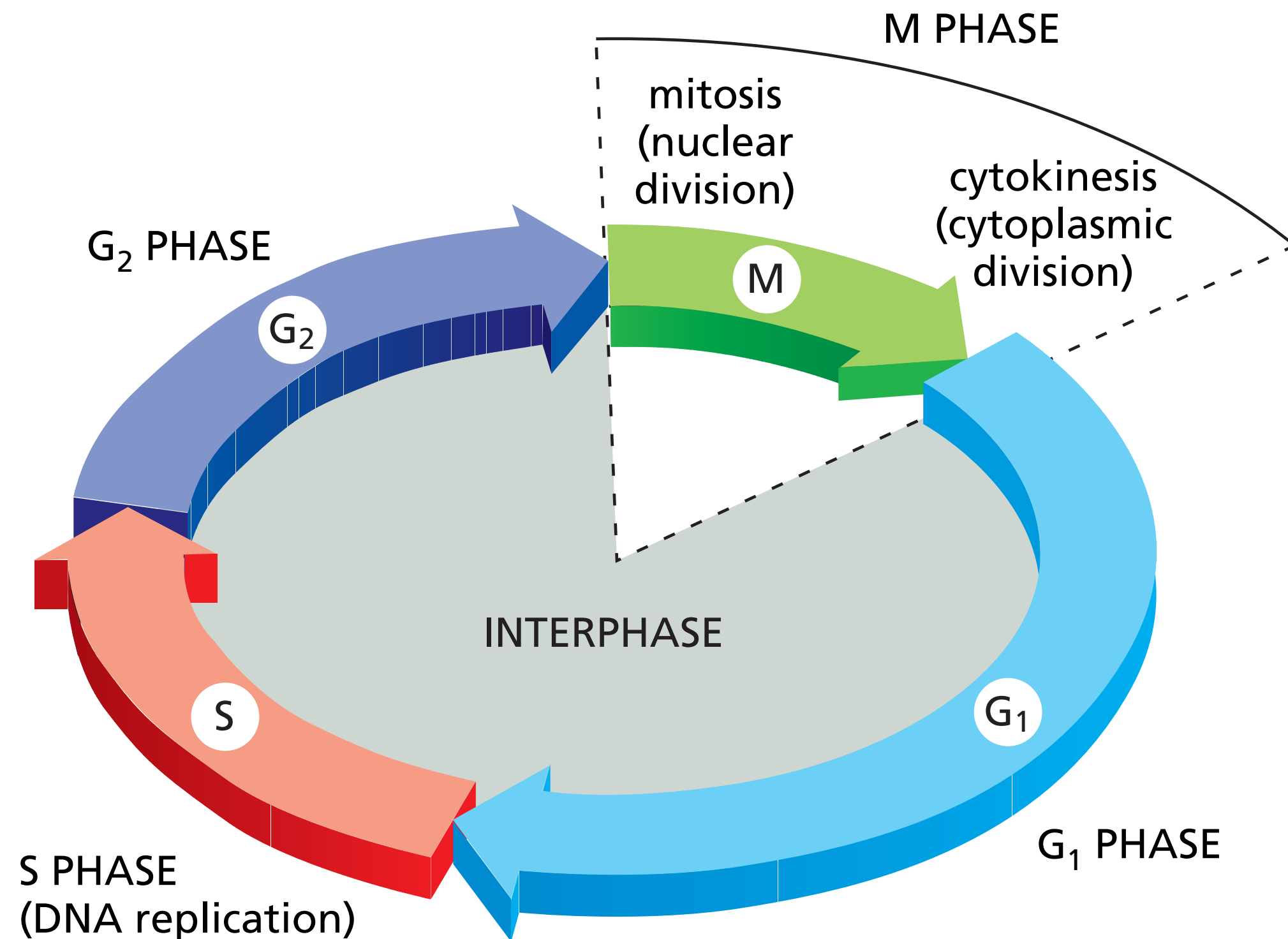


# Les 4 phases du cycle cellulaire



- 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**”:
  - G<sub>1</sub> entre la phase M et S;
  - G<sub>2</sub> entre la phase S et M
- G<sub>1</sub>, S et G<sub>2</sub> forment l’**interphase** (au total ~ 23h sur les 24 du cycle cellulaire chez les mammifères)

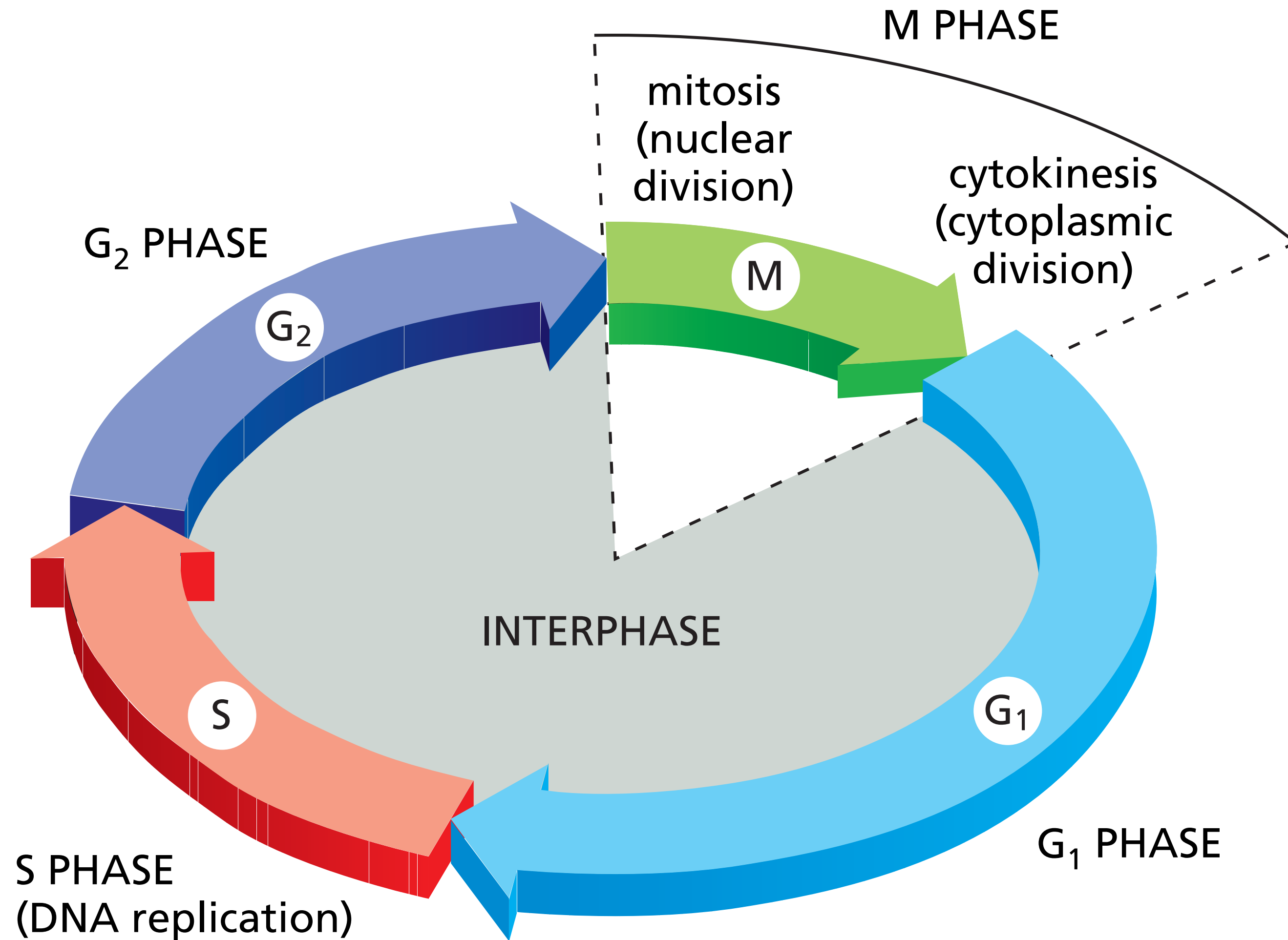
# Les 4 phases du cycle cellulaire



- Les “gap phases” (particulièrement la G<sub>1</sub>) permettent à la cellule de **contrôler l’environnement interne et externe** avant de se lancer dans la division
- Si les conditions externes en G<sub>1</sub> sont très **défavorables**, la cellule peut entrer dans un état de non-division, G<sub>0</sub>
- Si les conditions externes en G<sub>1</sub> 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

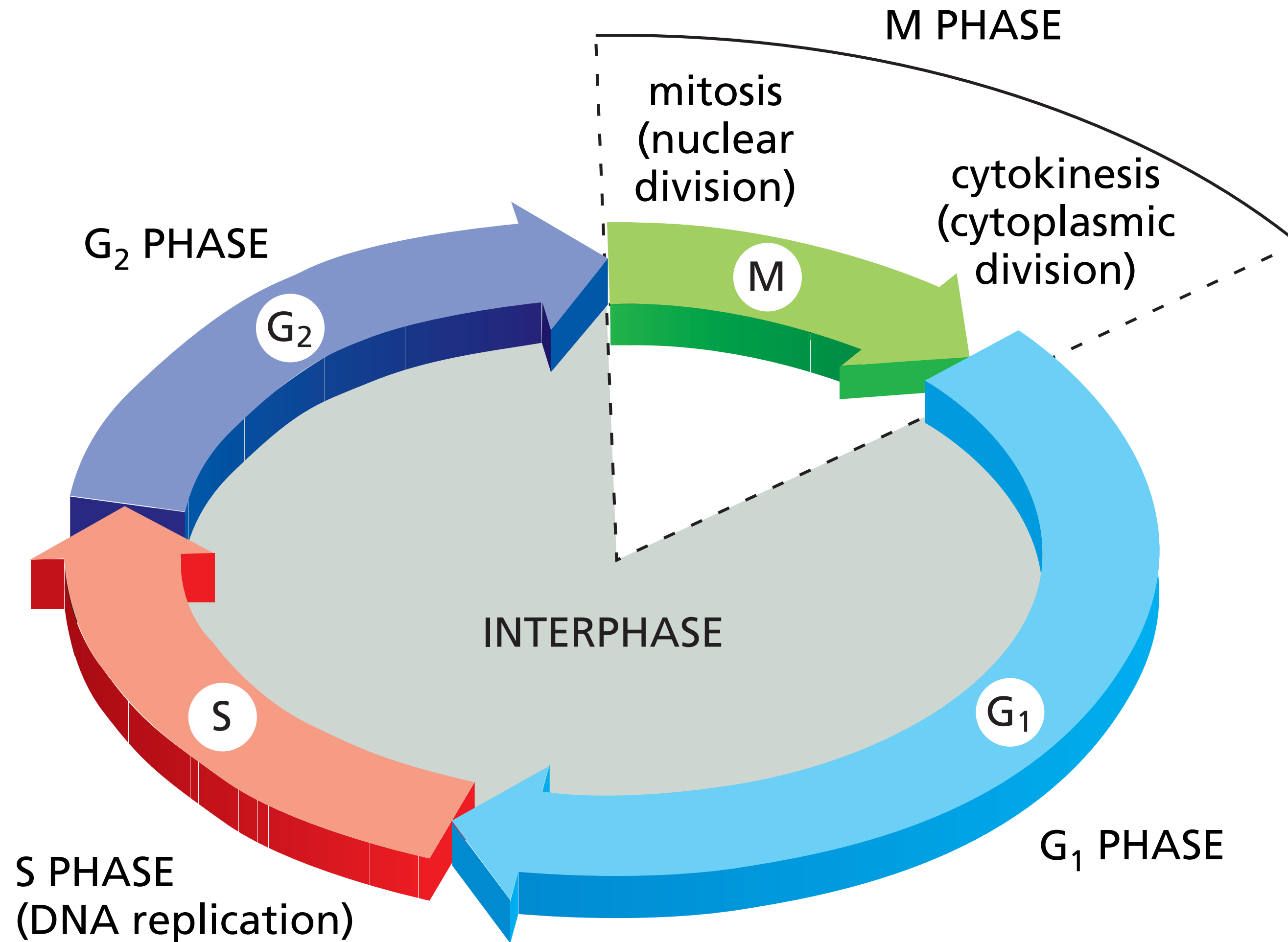


## Interphase

- **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

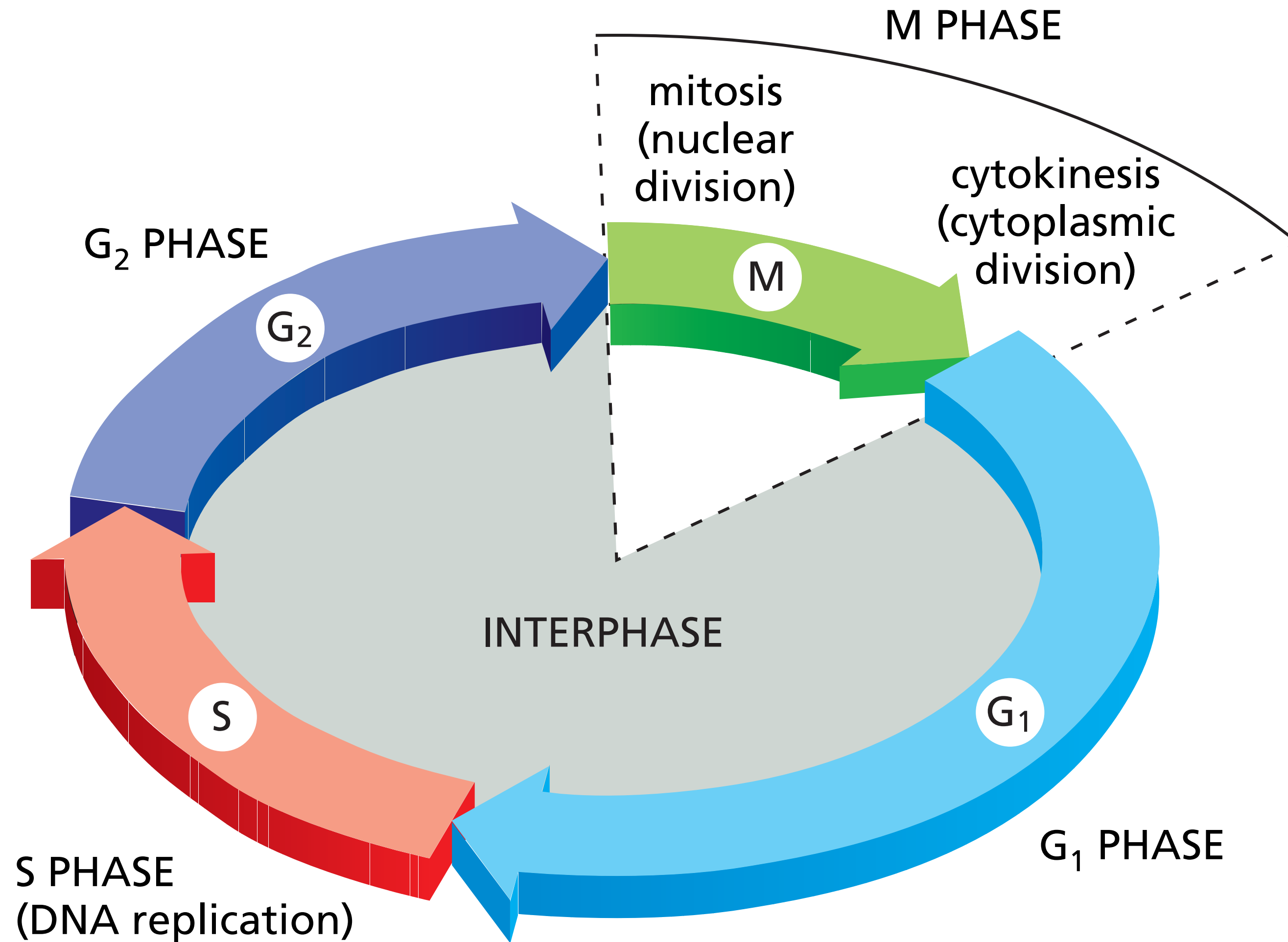
# Le cycle cellulaire



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

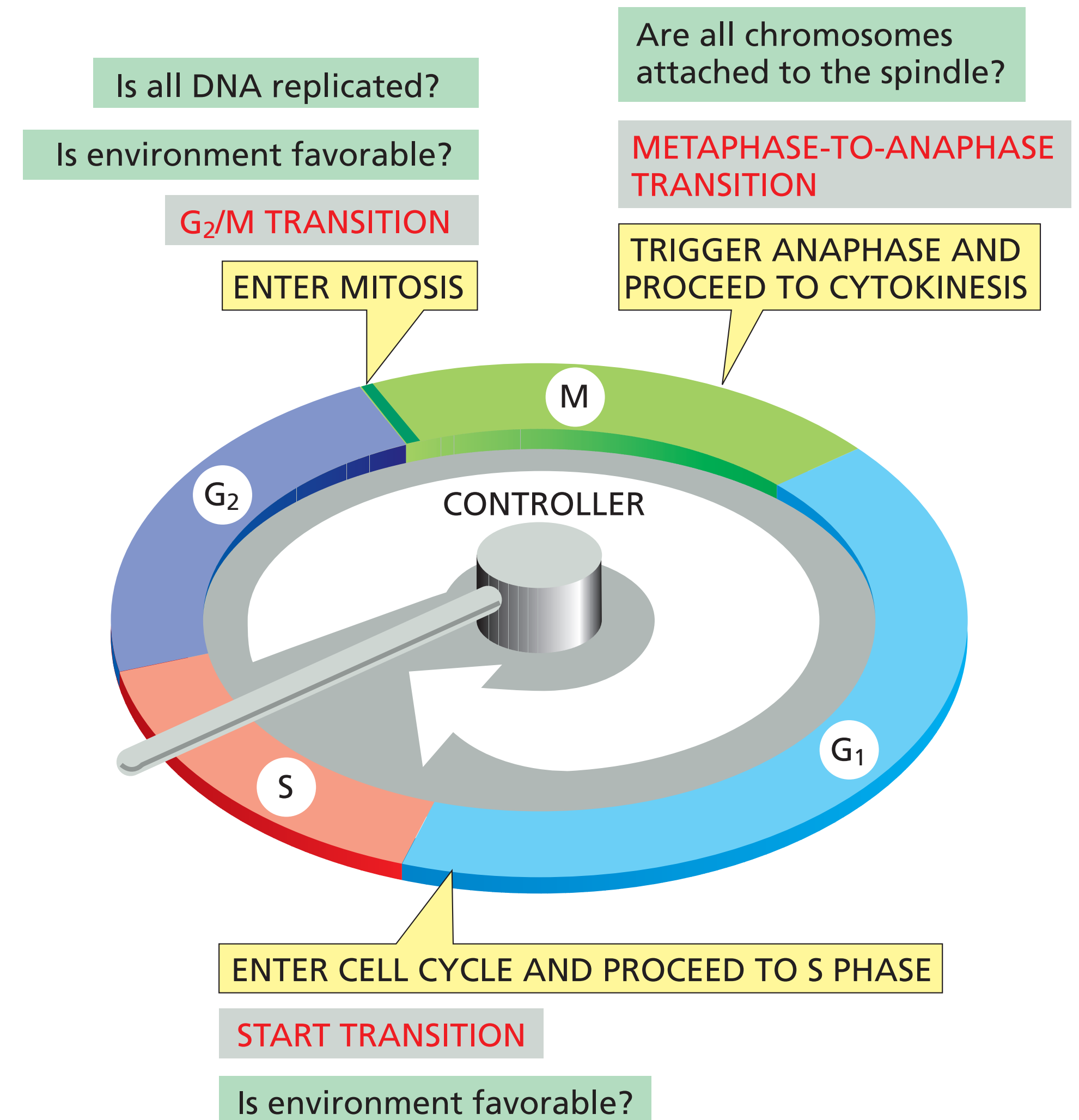


Le cycle cellulaire est de **durée variable**:

- 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**

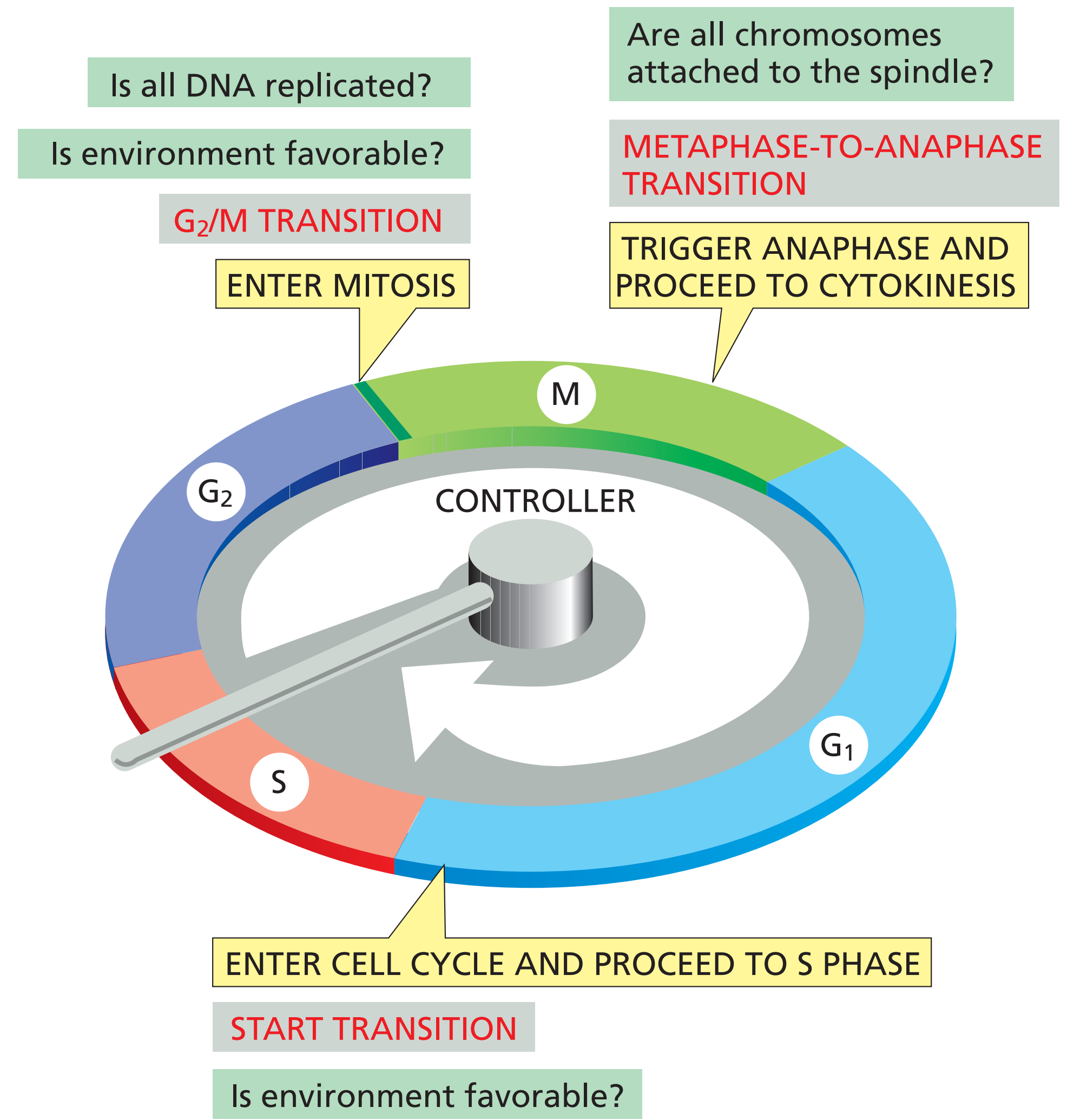




# Les contrôles du cycle cellulaire

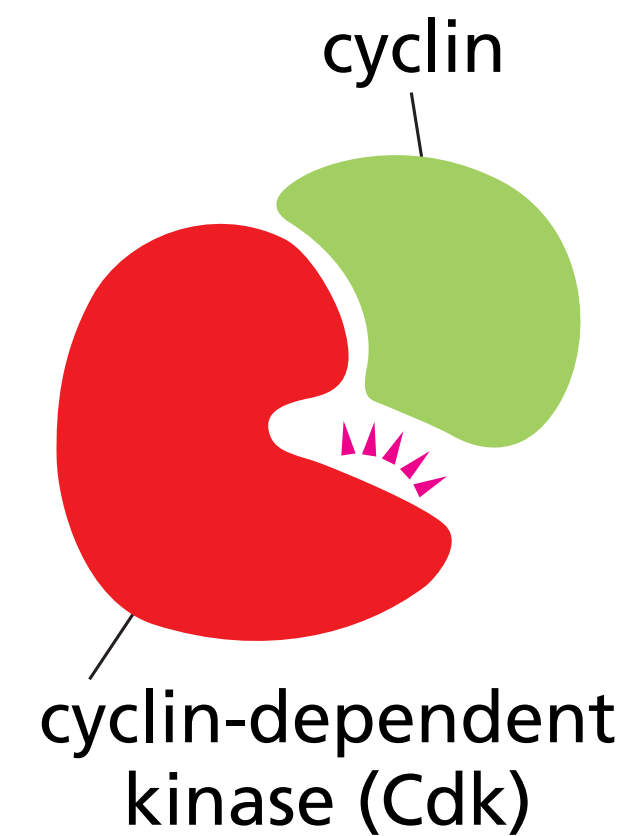
Il y a **3 niveaux** de contrôle:

- **Fin de G<sub>1</sub>** (restriction point) - Duplication des chromosomes
- **G<sub>2</sub>/M** - Alignement des chromosomes
- **Metaphase-to-anaphase** - Séparation des chromatides-soeurs



# Comment est régulé le cycle cellulaire?

# Cyclines et Cyclin-dependent protein kinases (Cdks)



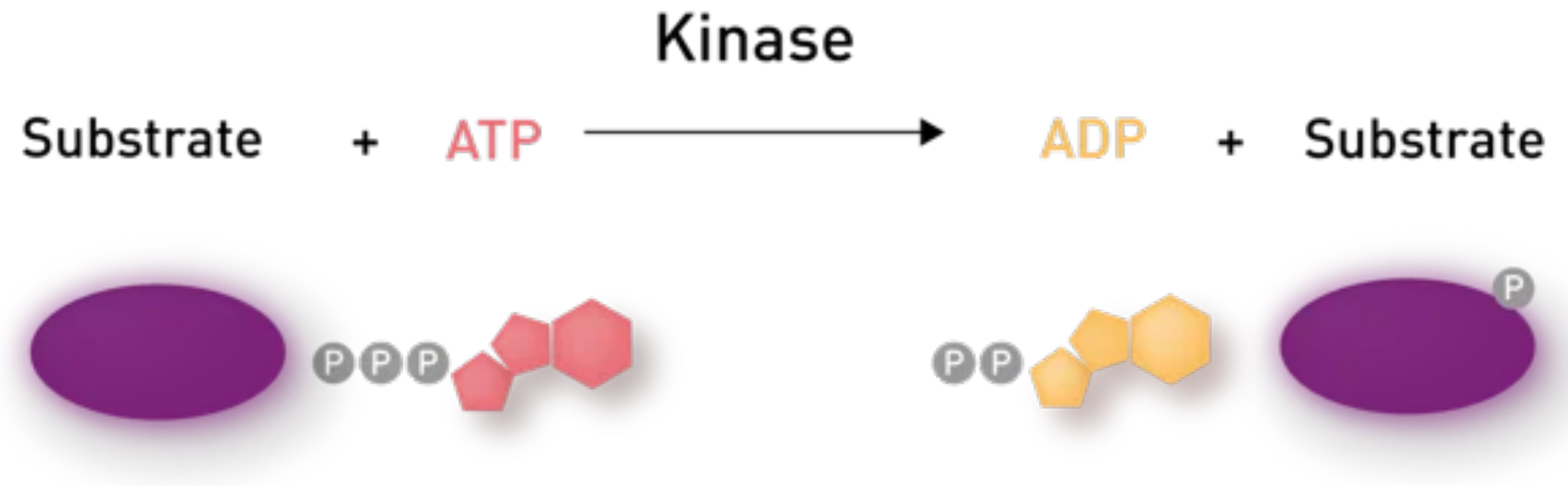
- **Protéines centrales** du contrôle du cycle cellulaire
- Leurs activités augmentent et diminuent au cours du cycle, ce qui entraîne des changements de **phosphorylation de protéines intracellulaires** qui régulent les événements majeurs du cycle
- Les Cdks sont dépendantes de **cyclines** (protéines 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**?

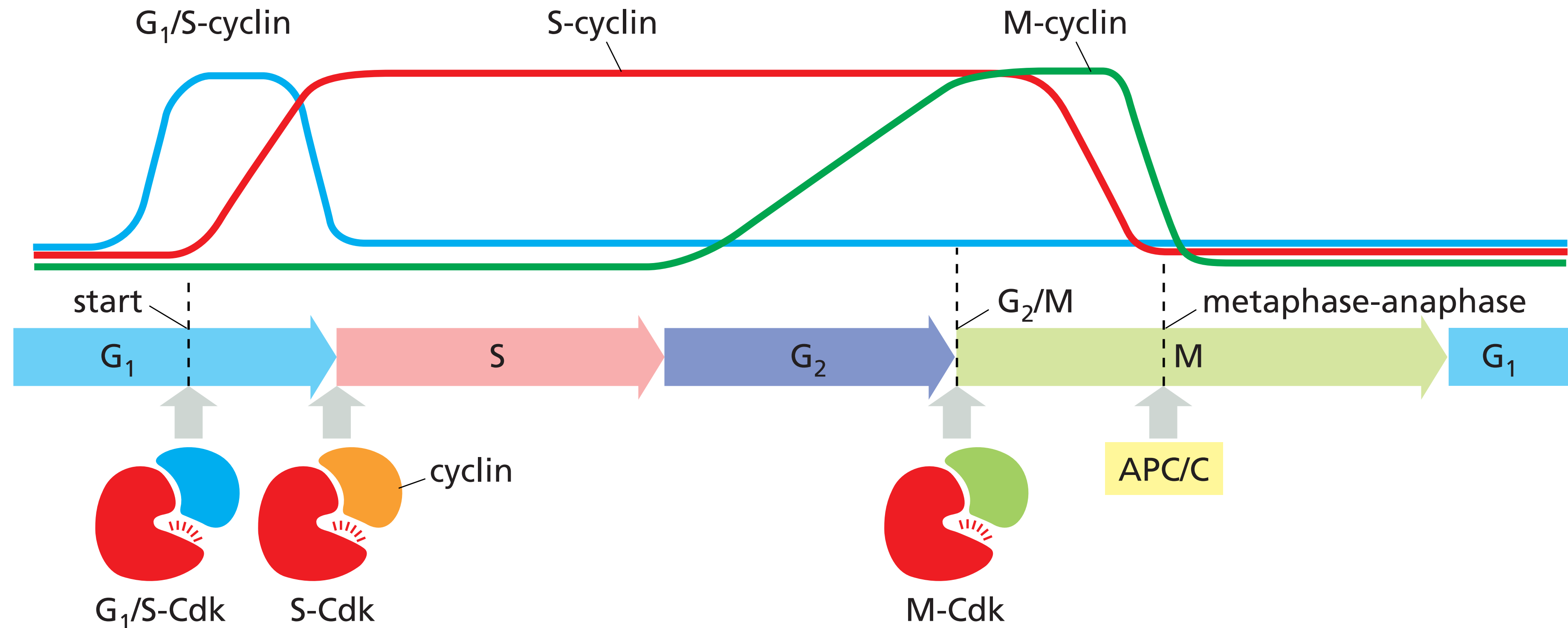
Une kinase est une enzyme (protéine) qui peut transférer un **groupe phosphate** de l'**ATP** à un **substrat** protéique. Ce transfert s'appelle **phosphorylation** et peut se faire sur des **sérines, thréonine ou tyrosines**.

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 (G<sub>1</sub>-cyclines) contrôle les G<sub>1</sub>/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

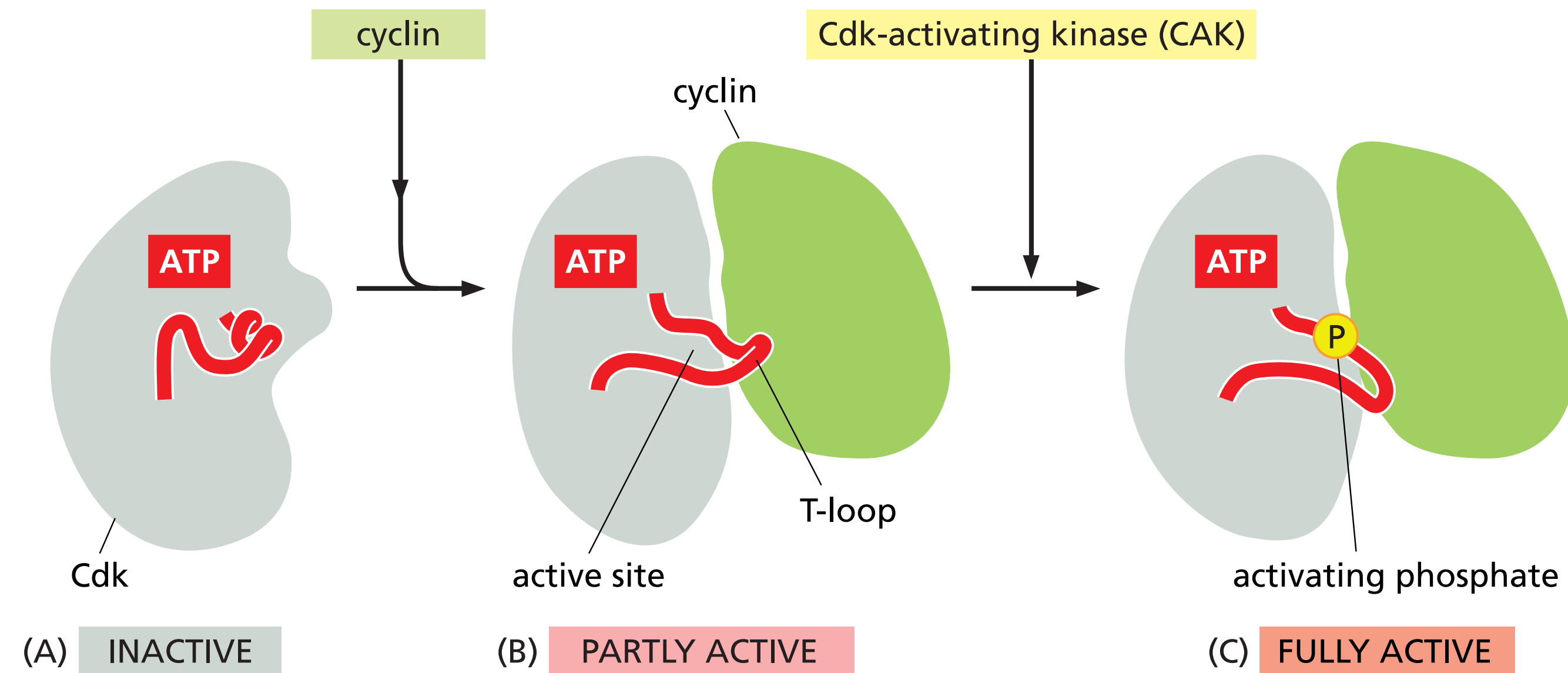
Pour information

TABLE 17–1 The Major Cyclins and Cdks of Vertebrates and Budding Yeast				
	Vertebrates		Budding yeast	
Cyclin–Cdk complex	Cyclin	Cdk partner	Cyclin	Cdk partner
G <sub>1</sub> -Cdk	Cyclin D*	Cdk4, Cdk6	Cln3	Cdk1**
G <sub>1</sub> /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
<div>* There are three D cyclins in mammals (cyclins D1, D2, and D3).</div> <div>** The original name of Cdk1 was Cdc2 in both vertebrates and fission yeast, and Cdc28 in budding yeast.</div>				

# Cyclin-dependent protein kinases (Cdks)

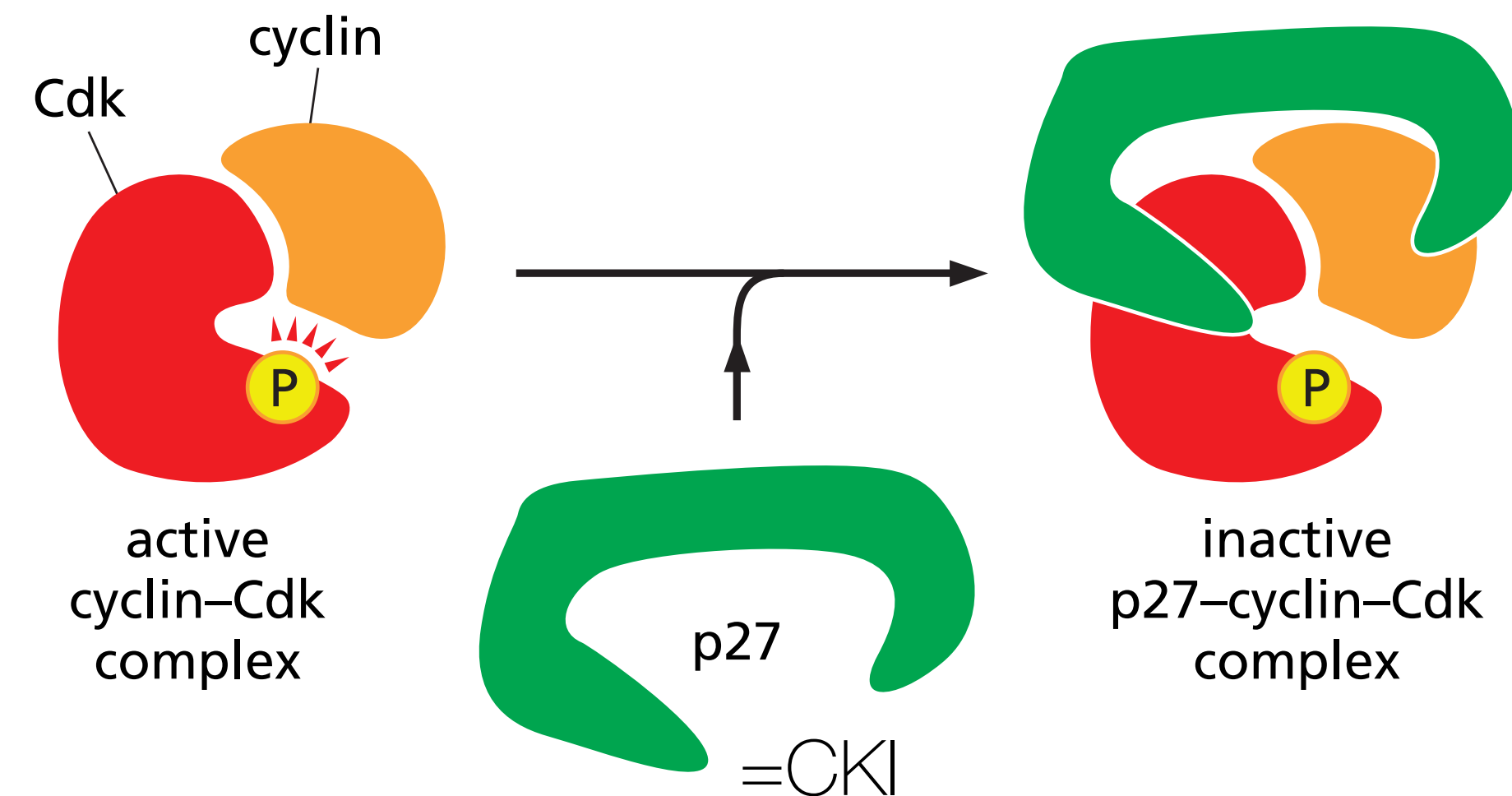
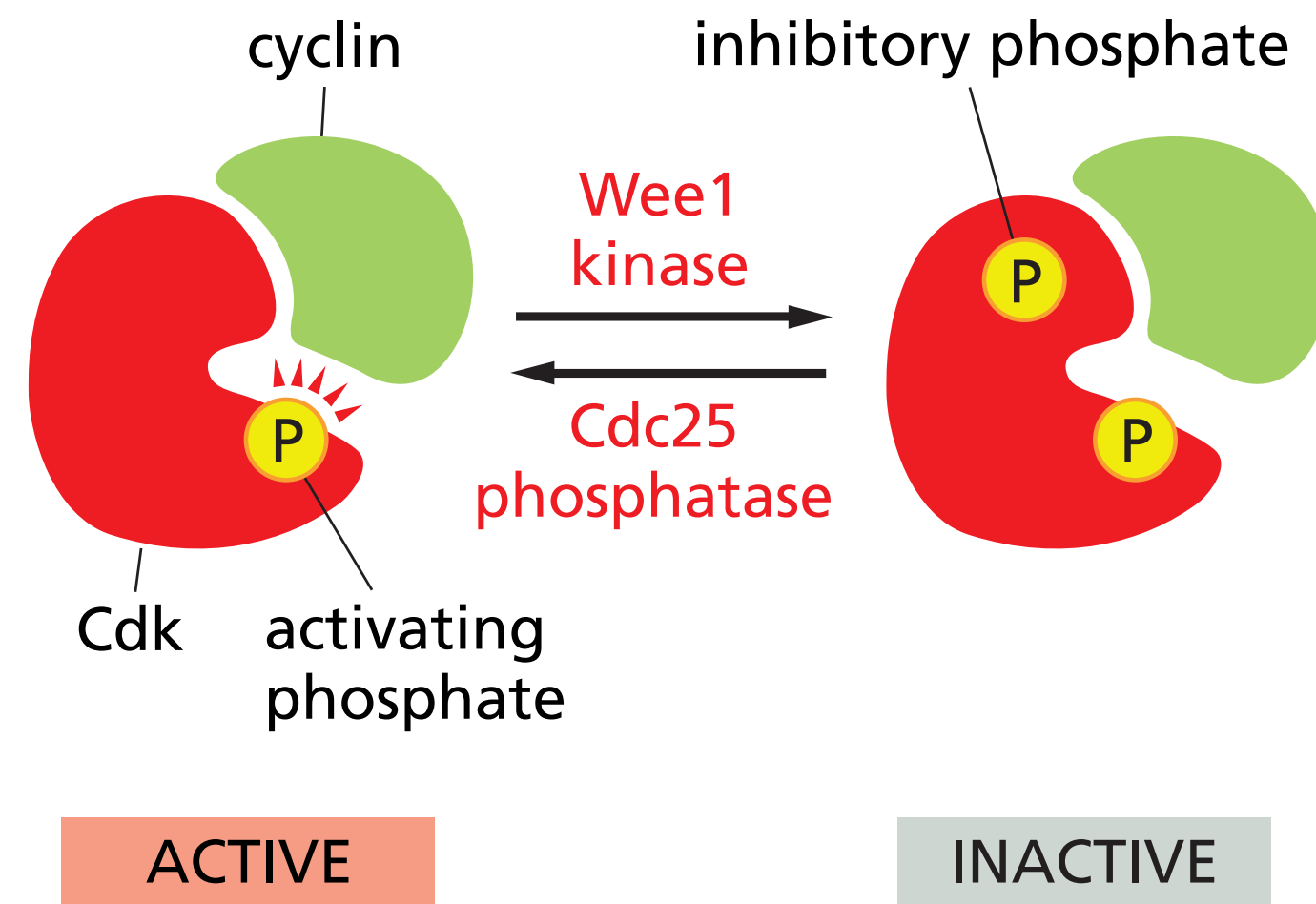
Comment les cyclines **activent** les Cdks?

- 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)**



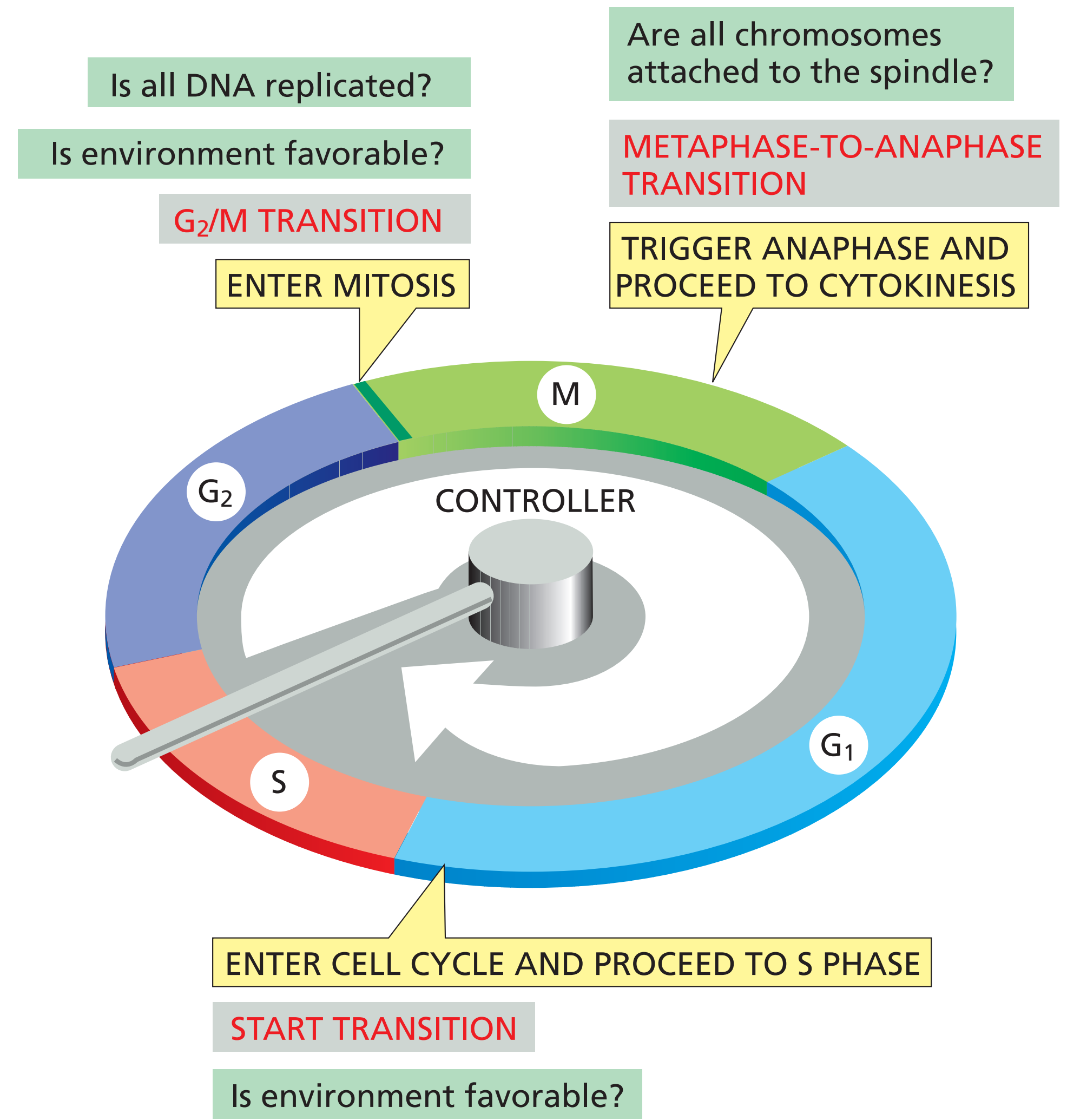
# Les contrôles du cycle cellulaire

dépendent de complexes **cyclin-Cdk**

Il y a **3 niveaux** de contrôle:

- **Fin de G<sub>1</sub>** (restriction point) - Duplication des chromosomes
- **G<sub>2</sub>/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**

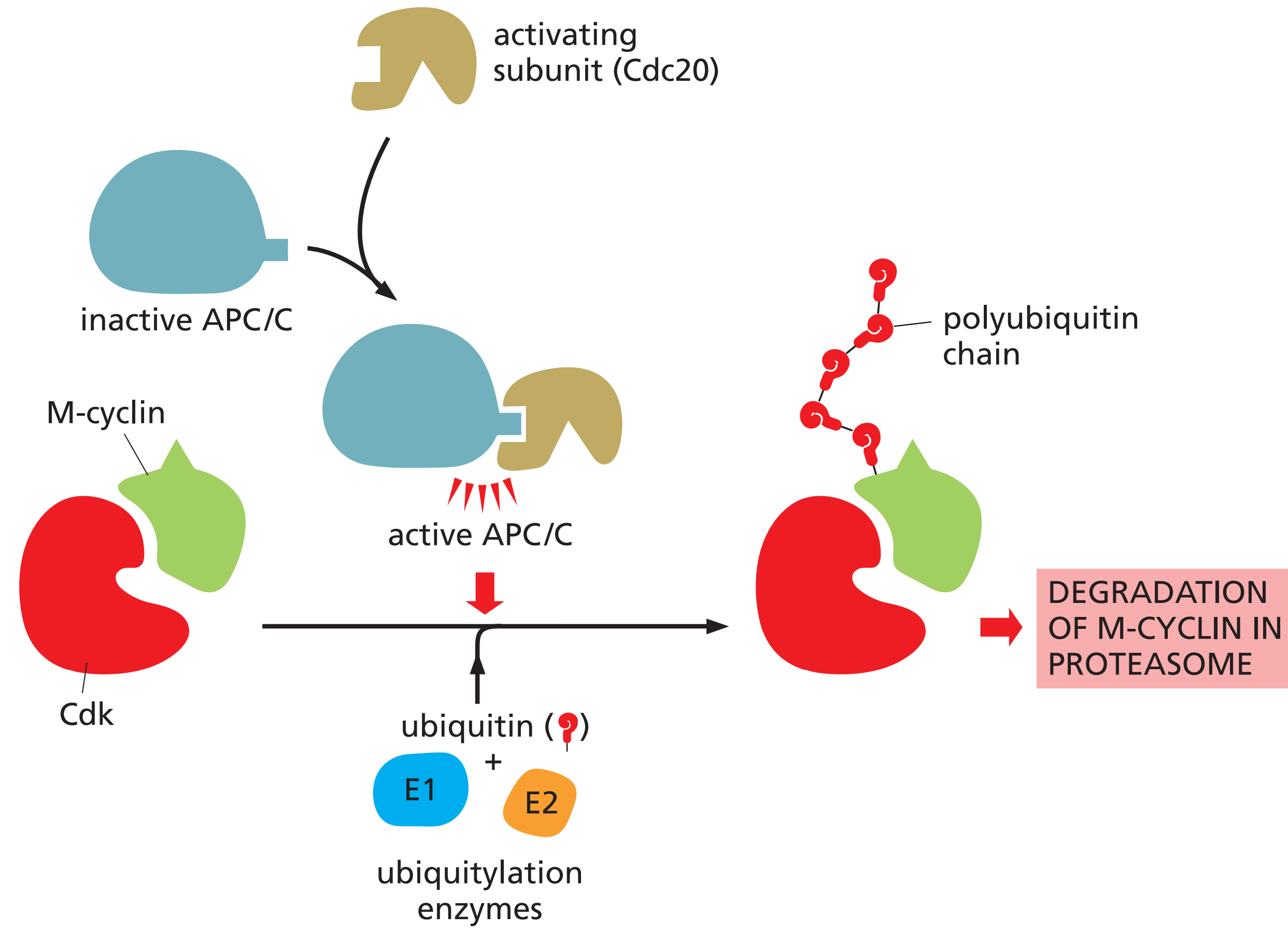
Les **ubiquitin ligases** transfèrent un groupement **ubiquitine** à un substrat protéique en vue de leur **destruction** par le **protéasome**.

# Transition métaphase-anaphase

- **APC/C** catalyse l'ubiquitylation et la destruction de **2 groupes de protéines**:
  1. La **securin**, qui protège liens protéiques qui tiennent les paires de chromatides-soeurs ensemble au début de la mitose
  2. Les **S- et M-cyclines**. Leur destruction entraine l'inactivation de la plupart des Cdk dans la cellule (jusqu'à la prochaine activation de G<sub>1</sub>/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 **ubiquitylant certains CKIs** et en induisant la **destruction de G<sub>1</sub>/S-cyclins** en début de phase S.

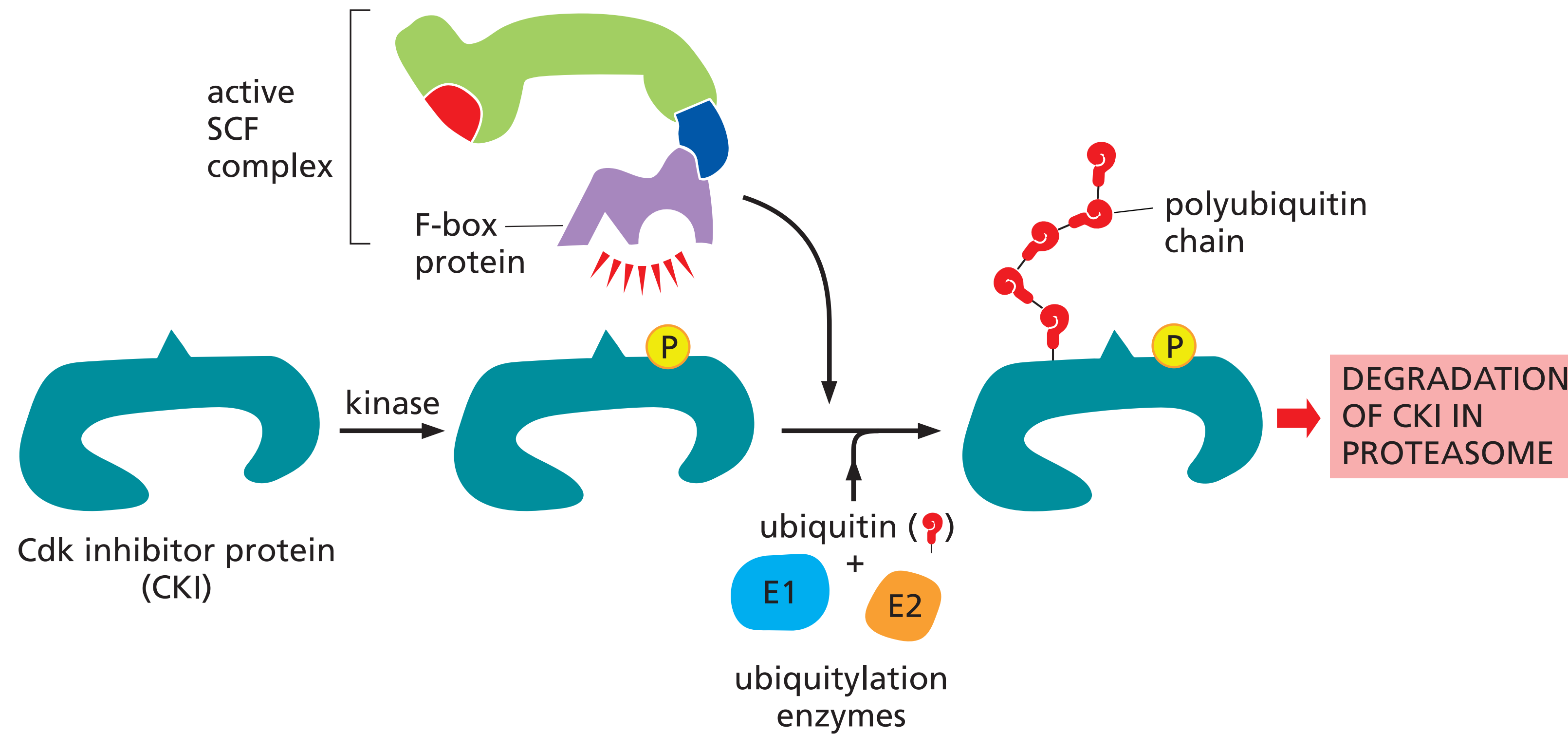
# Transition métaphase-anaphase

(A) control of proteolysis by APC/C



# Transition métaphase-anaphase

(B) control of proteolysis by SCF



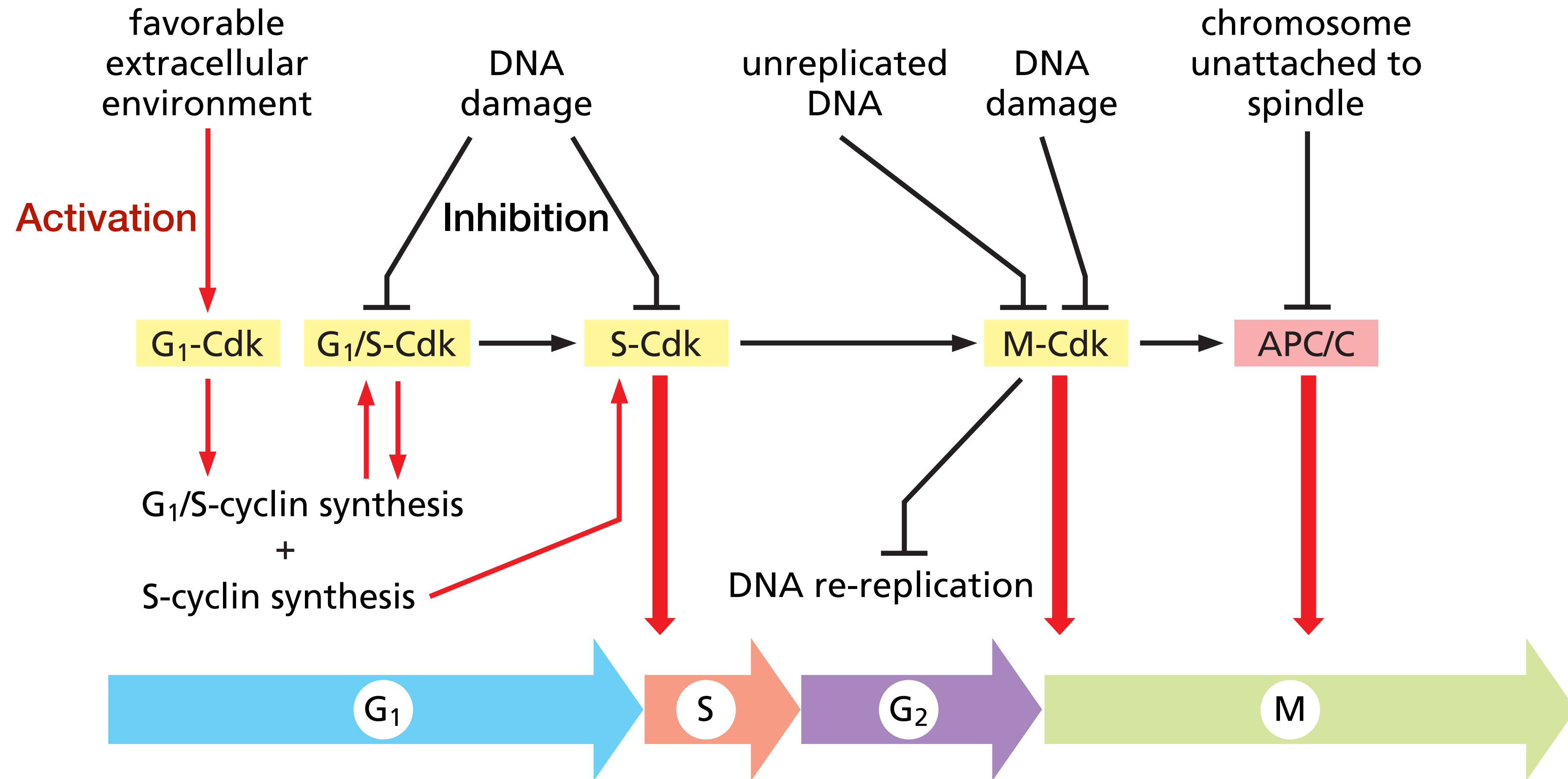
# Un réseau d'interrupteurs biochimiques

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 <sub>1</sub> ; phosphorylation by Cdk1 at the end of G <sub>1</sub> triggers its destruction
p27 (mammals)	Suppresses G <sub>1</sub> /S-Cdk and S-Cdk activities in G <sub>1</sub> ; helps cells withdraw from cell cycle when they terminally differentiate; phosphorylation by Cdk2 triggers its ubiquitylation by SCF
p21 (mammals)	Suppresses G <sub>1</sub> /S-Cdk and S-Cdk activities following DNA damage
p16 (mammals)	Suppresses G <sub>1</sub> -Cdk activity in G <sub>1</sub> ; 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 <sub>1</sub> ; inhibited by Cdk activity
SCF	Catalyzes ubiquitylation of regulatory proteins involved in G <sub>1</sub> 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

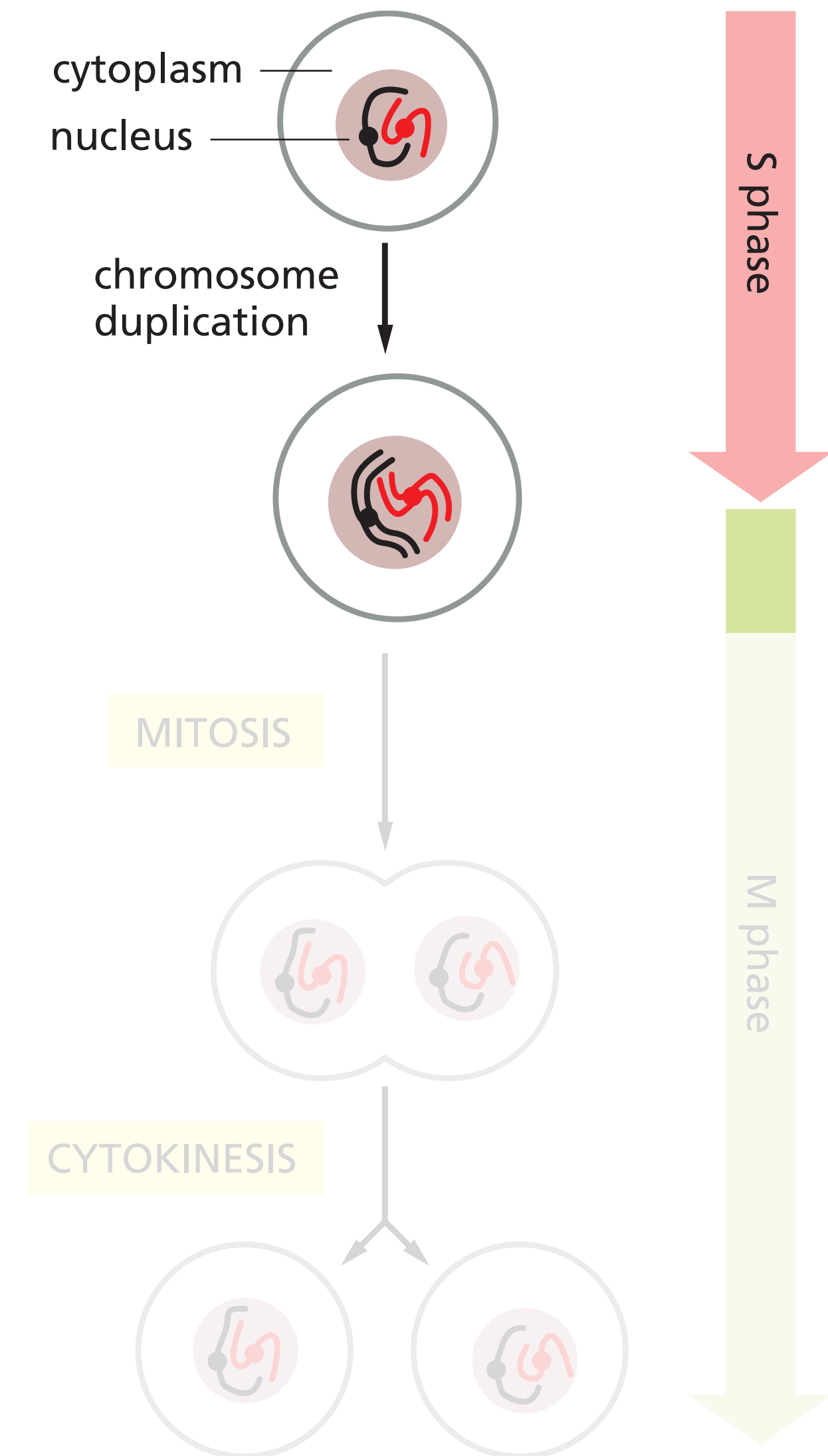


# Les phases du cycle cellulaire en détail

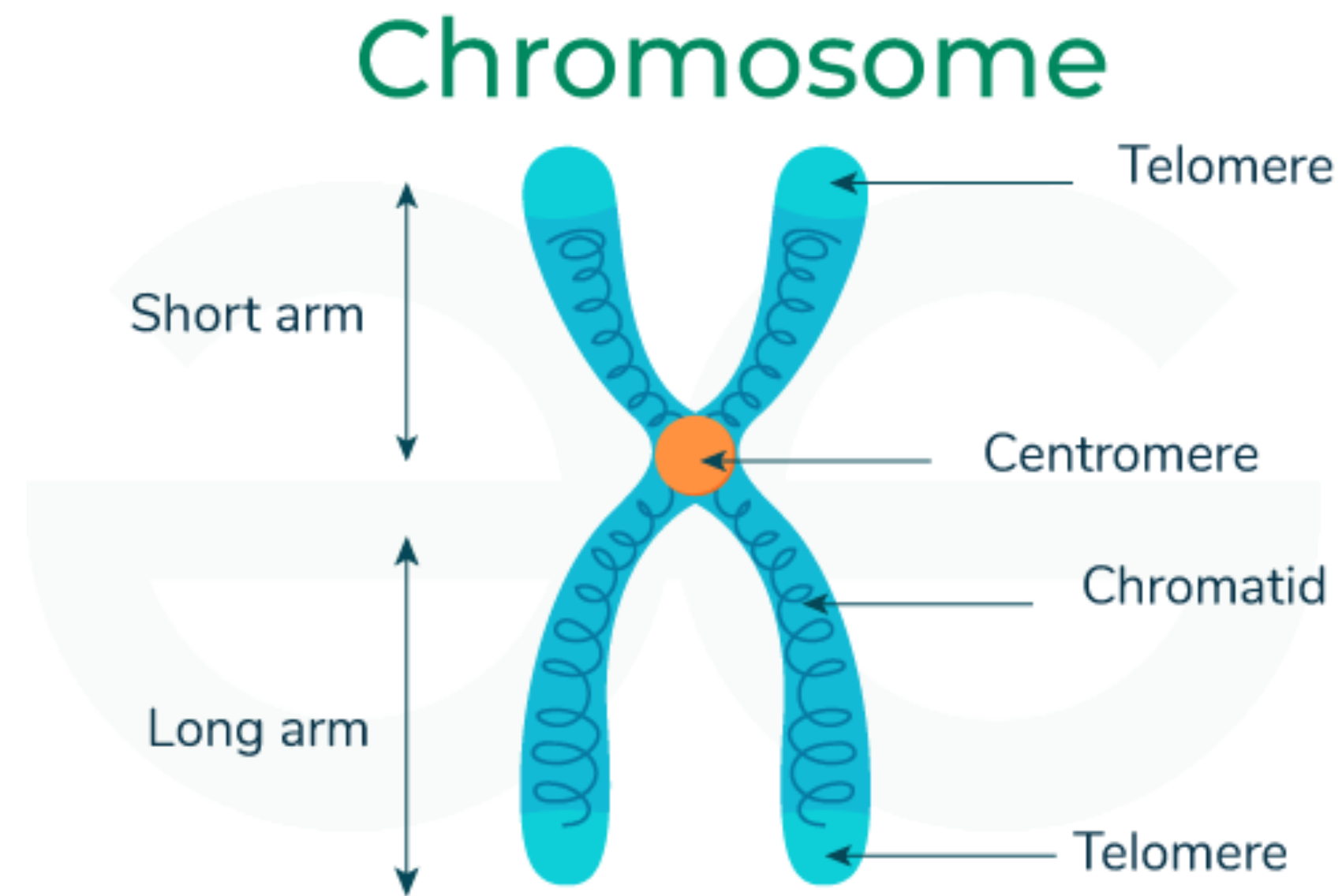
# La phase S = réplication de l'ADN

= 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**

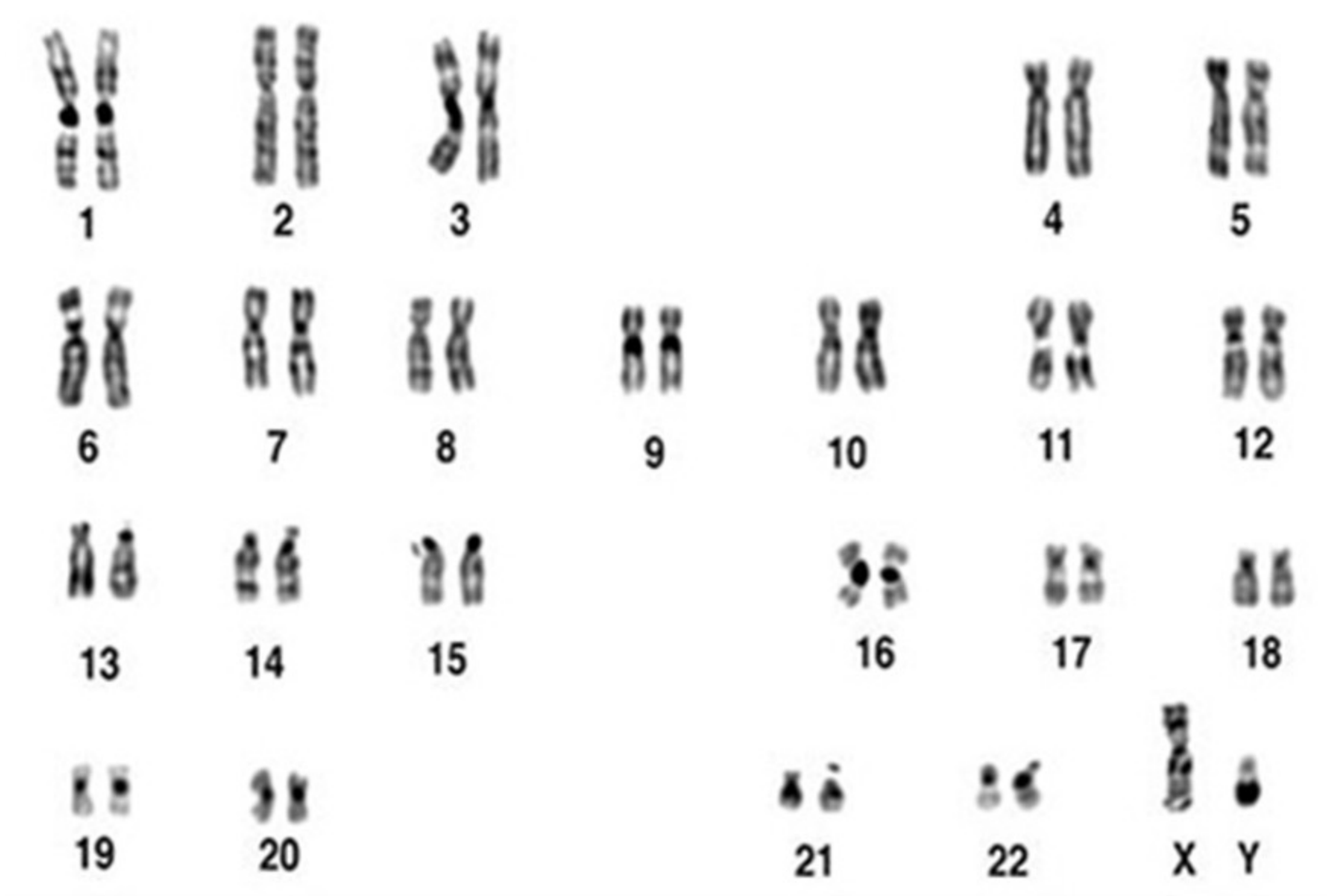


# Les chromosomes mitotiques



- 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

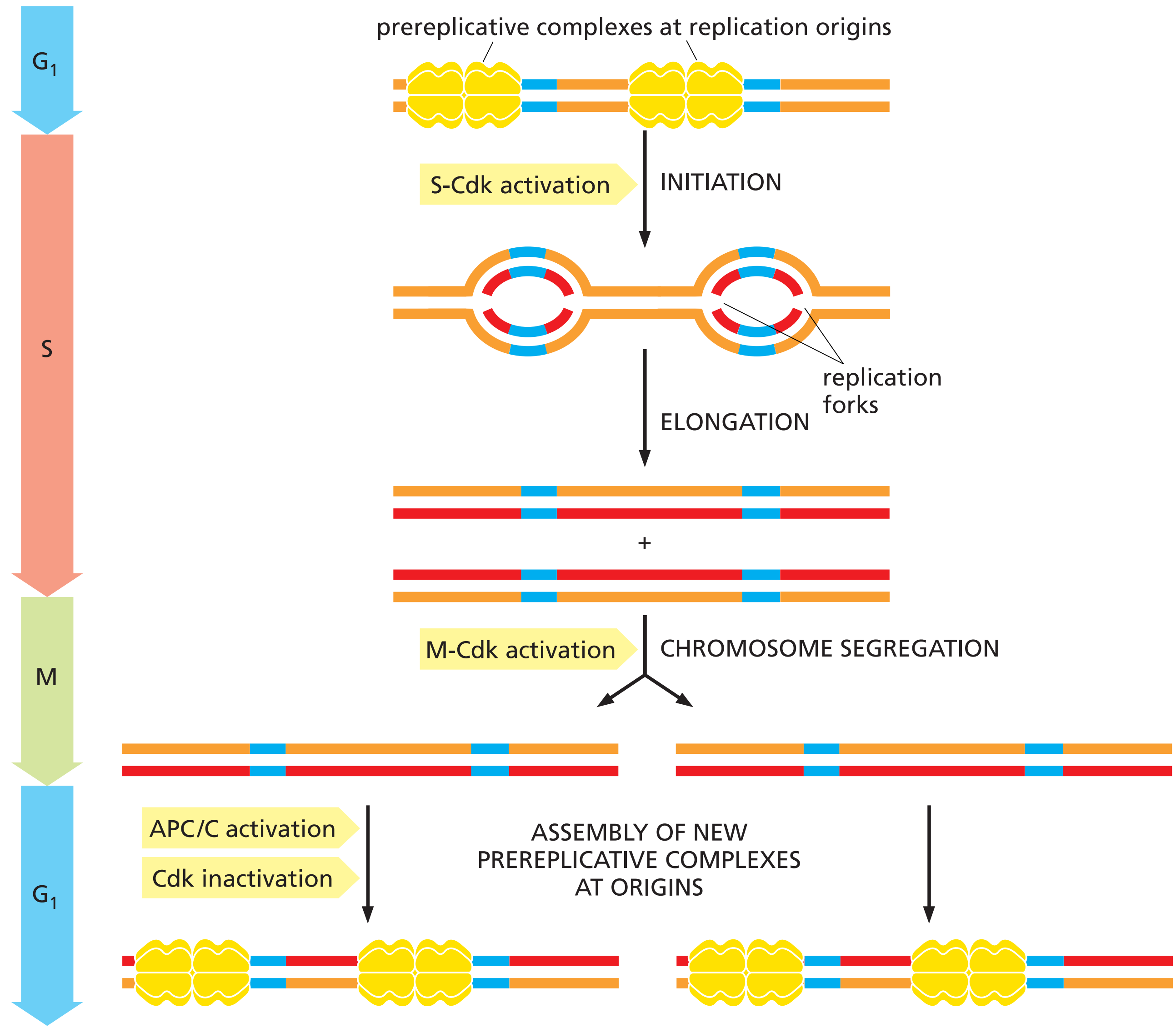
**Challenges** pour la cellule:

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

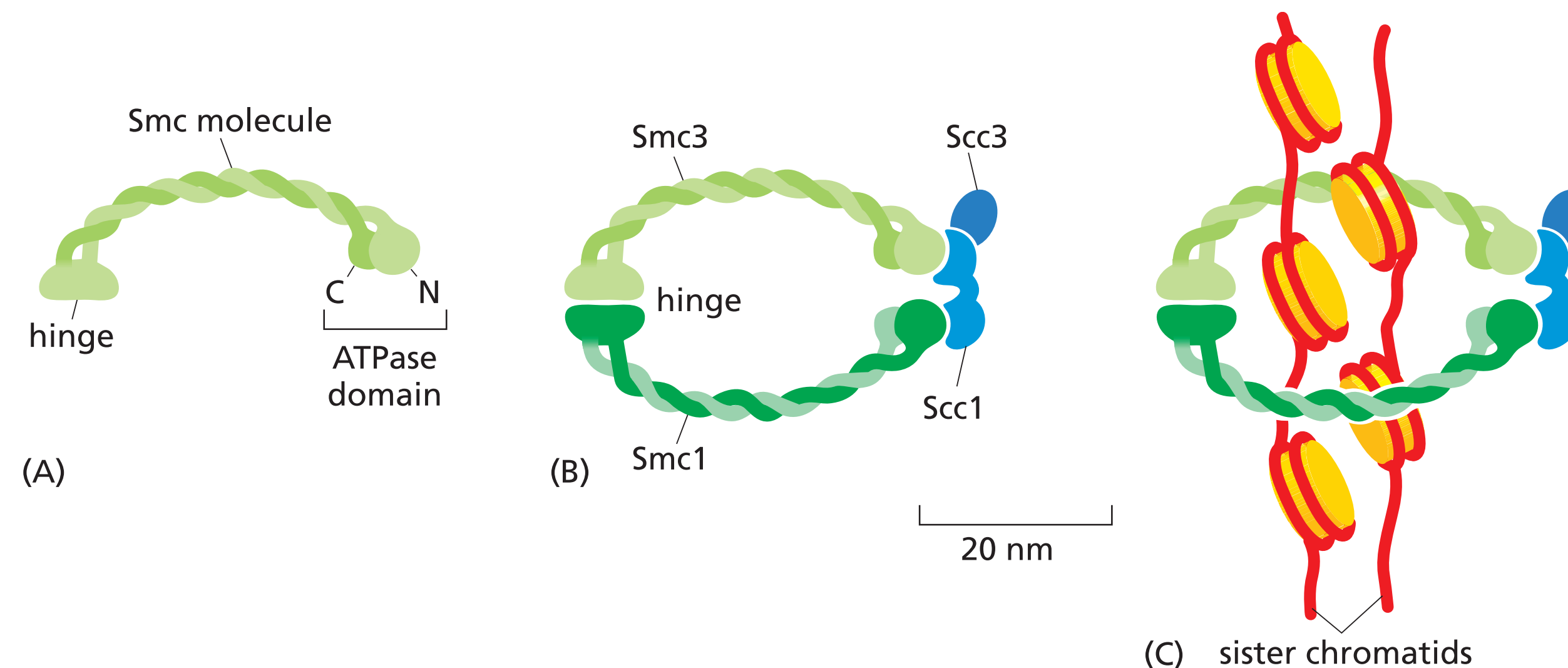


# S-Cdk initie la réplication de l'ADN

- 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

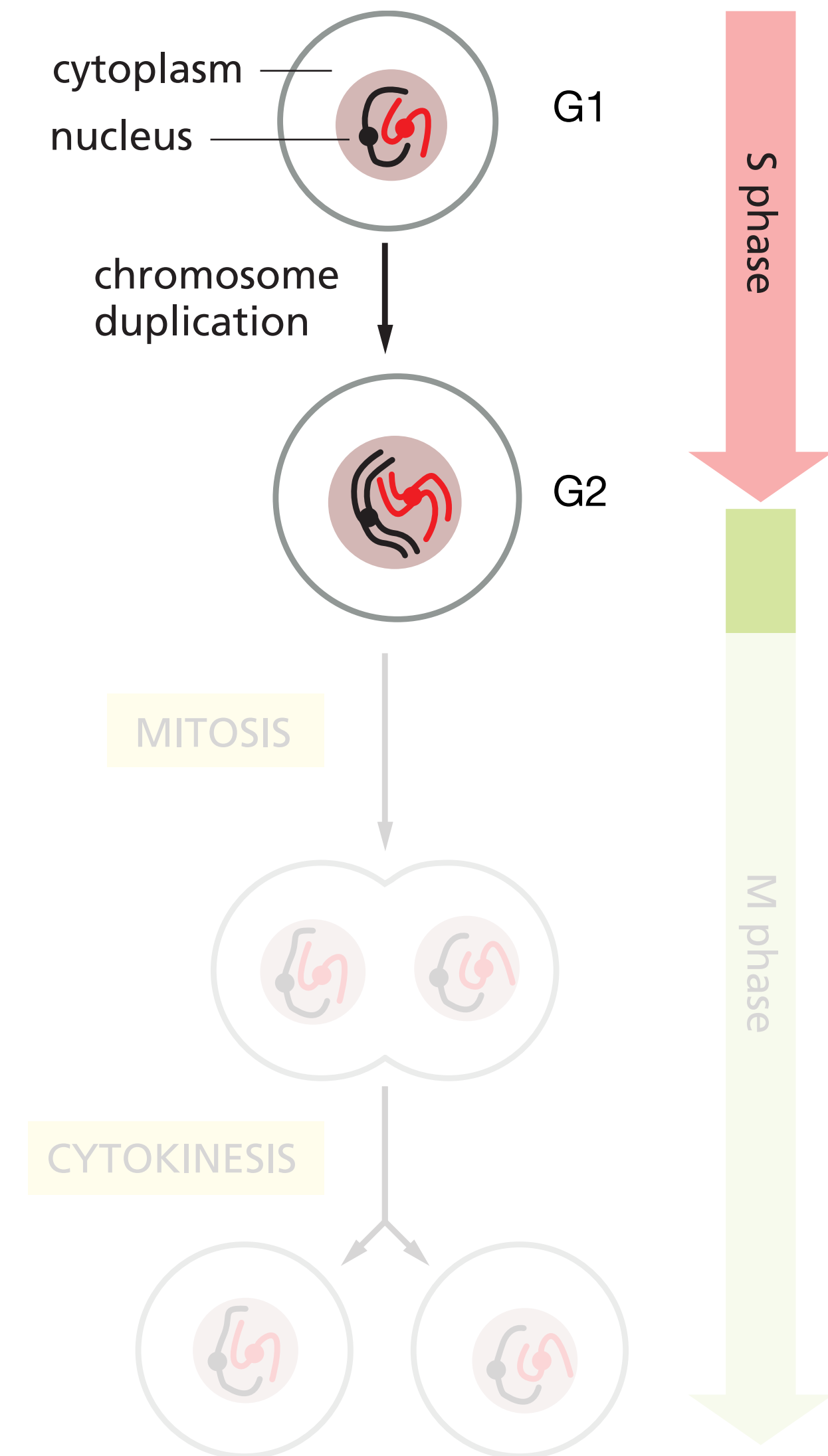
# S-Cdk initie la réplication de l'ADN

- 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

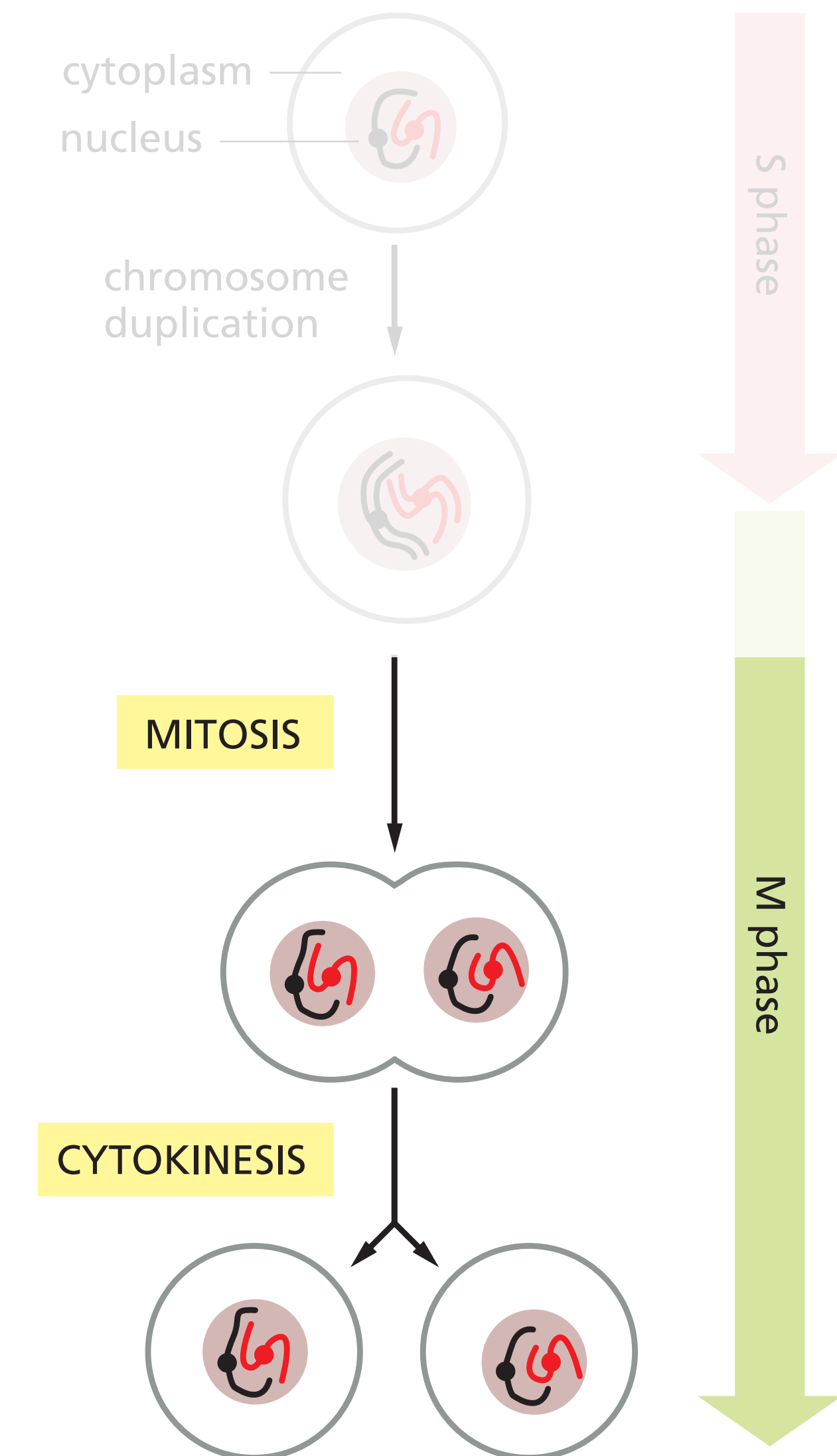
- **Aspects moléculaires** de la réplication ont été vus
- Le **nombre de chromosomes** ne change pas, une cellule diploïde reste diploïde
- Les **chromatides soeurs** vont être séparées dans les cellules filles lors de la **mitose**



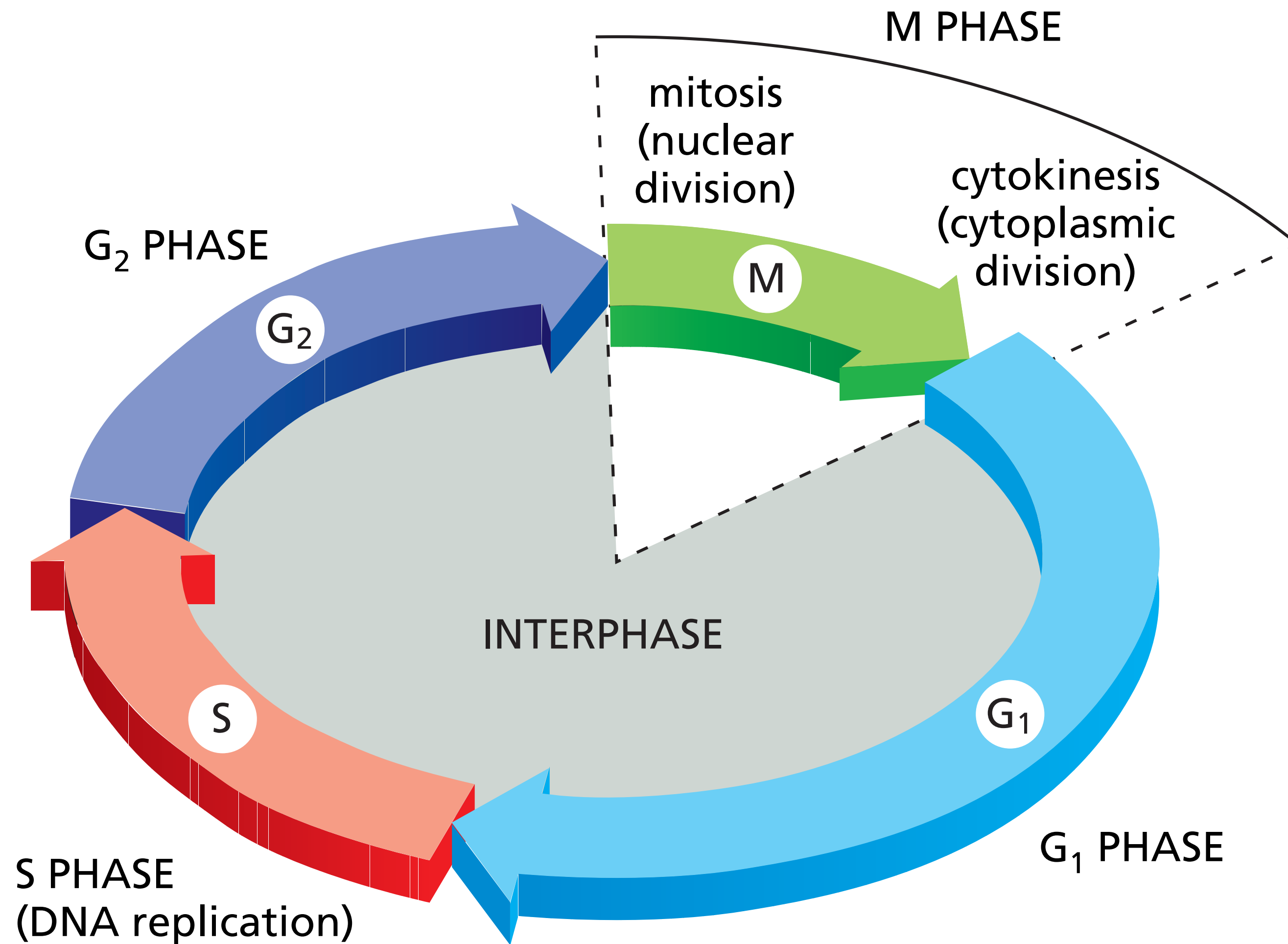


# La mitose = division cellulaire

- 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

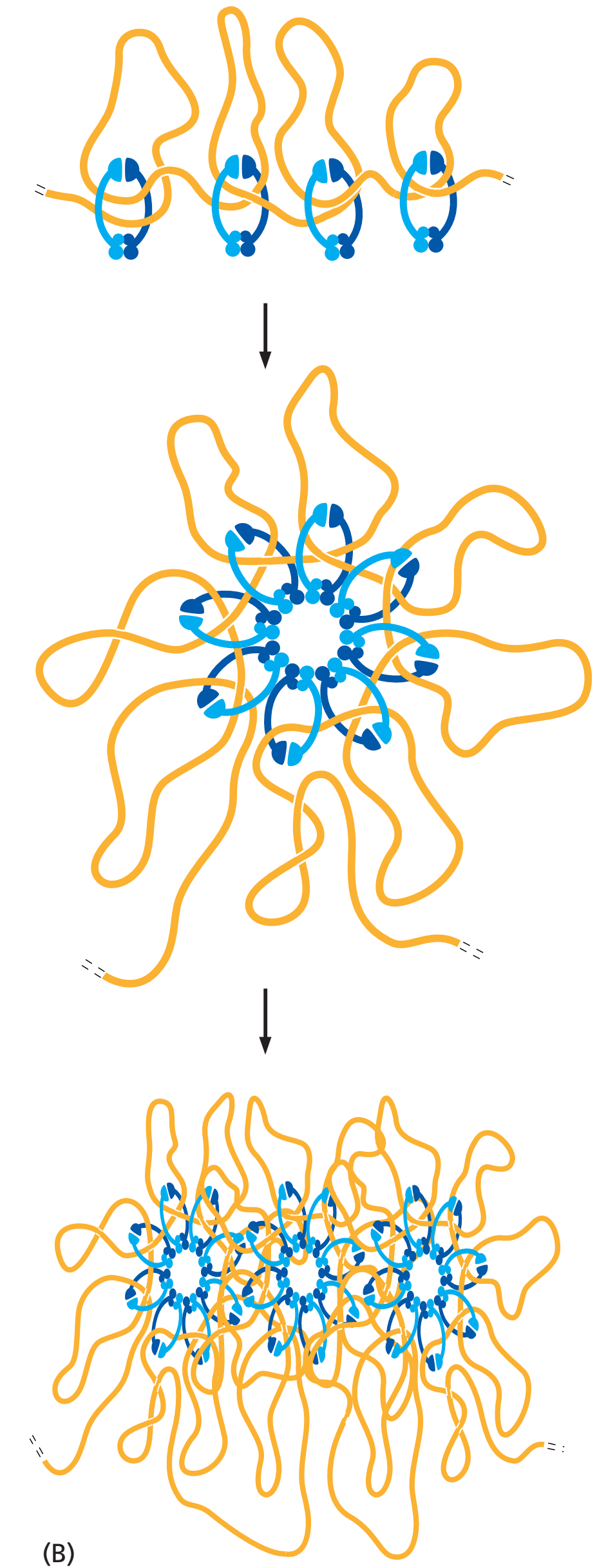
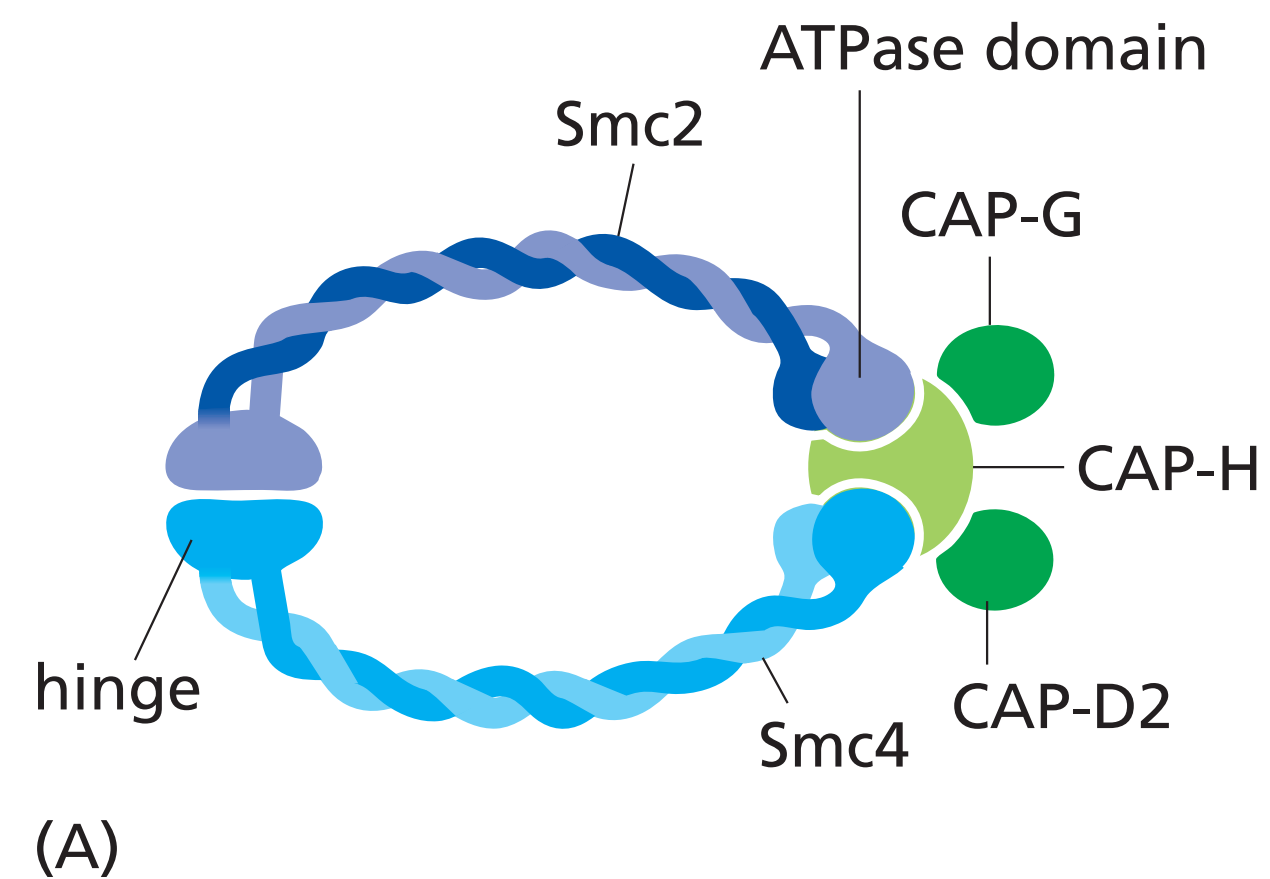
- A la **transition G2/M**, augmentation abrupte de **M-Cdk** active
- **M-Cdk** (et autres) phosphorylent de nombreuses protéines, ce qui induit la formation du **réseau mitotique**, et l'**attachement des paires de chromatides-soeurs**
- A la **transition metaphase-anaphase**, **APC/C** induit la destruction 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**

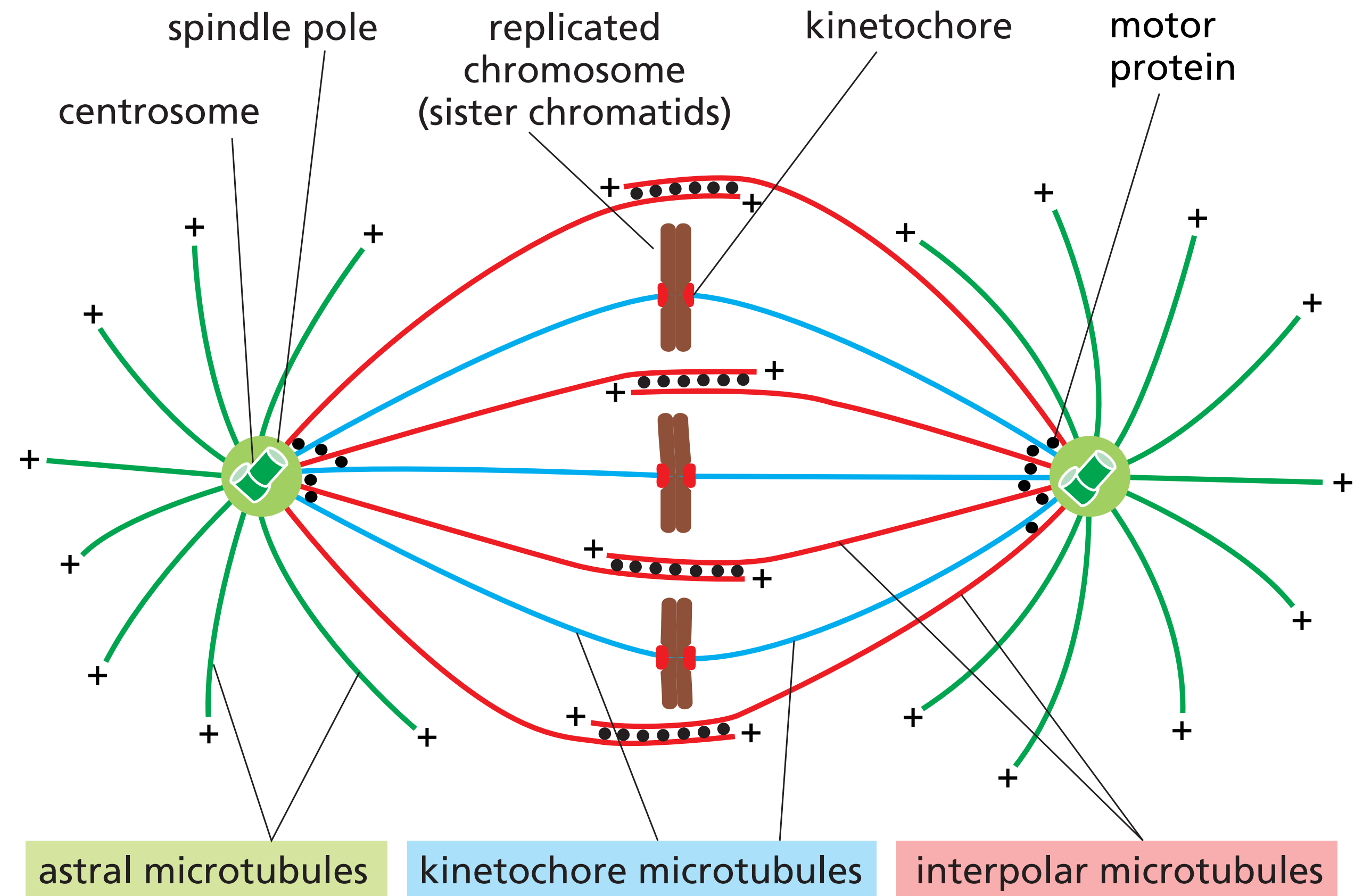


1 μm



# Le réseau mitotique

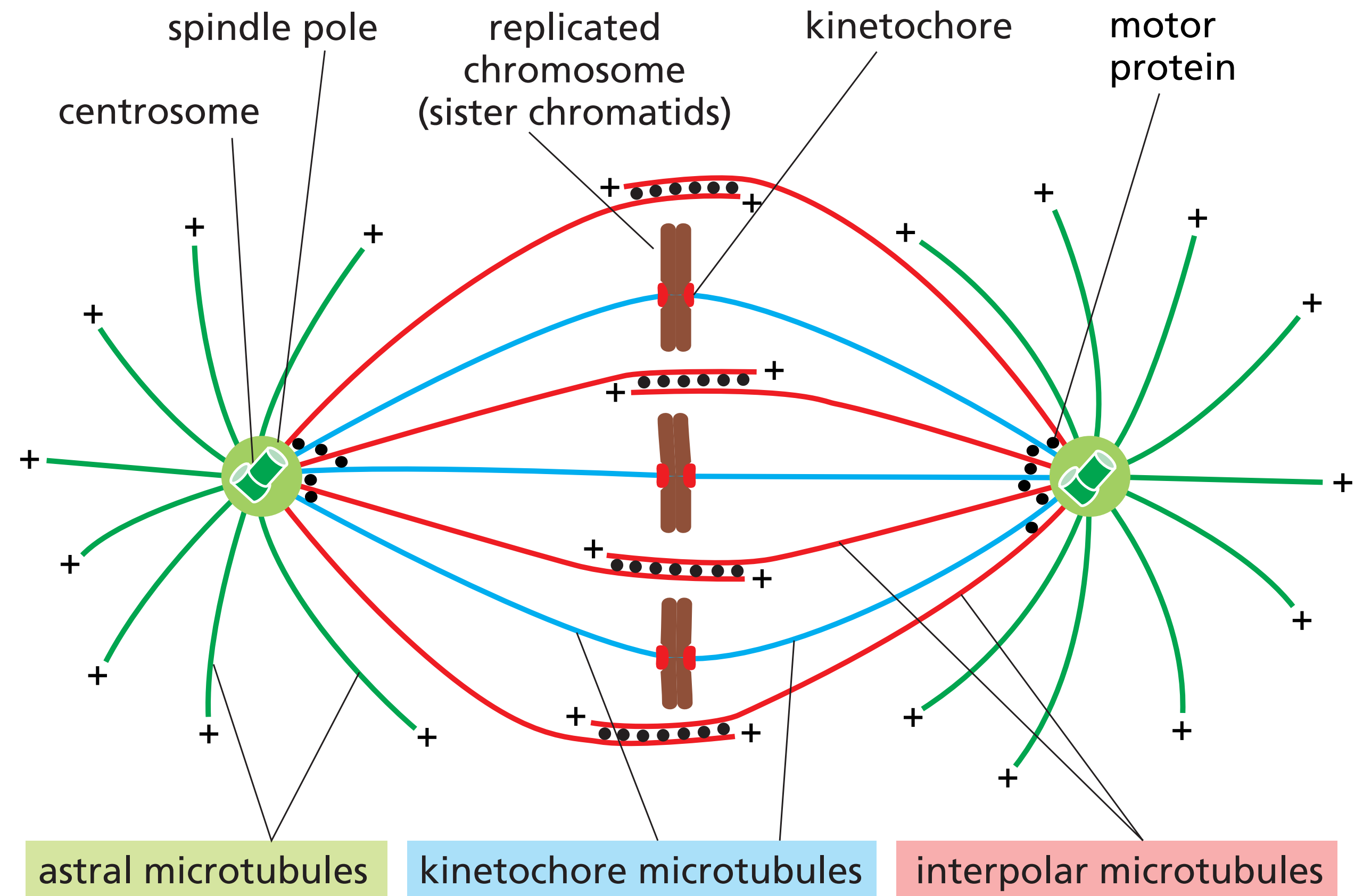
- Le réseau mitotique est composé d'un **réseau bipolaire de microtubules**
  - les extrémités - se trouvent aux pôles
  - les extrémités + irradient autour des pôles
- Son assemblage est induit par **M-Cdk**
- Les **microtubules interpolaire**s se superposent entre les pôles
- Les **microtubules kinetochores** 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

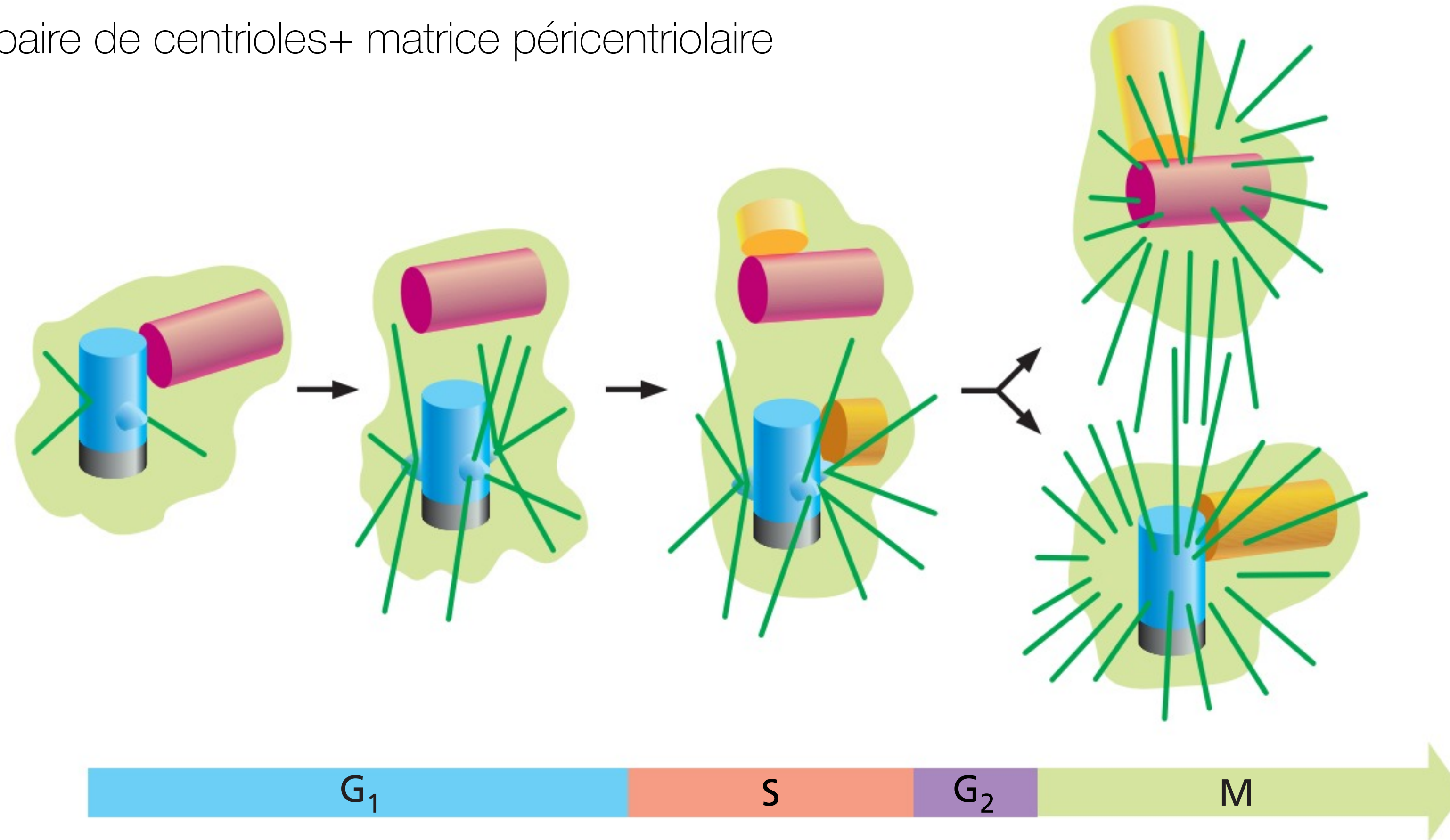
- Le réseau mitotique doit avoir **2 pôles**
- Les cellules animalent entament la mitose avec une paire de **centrosomes**
- Les 2 centrosomes sont des **pôles “pré-fabriqués”** qui facilitent l’assemblage du réseau mitotique
- La **duplication du centrosome** survient pendant la S-phase





# La duplication des centrosomes

1 centrosome = 1 paire de centrioles + matrice pér centriolaire





# Belle journée!