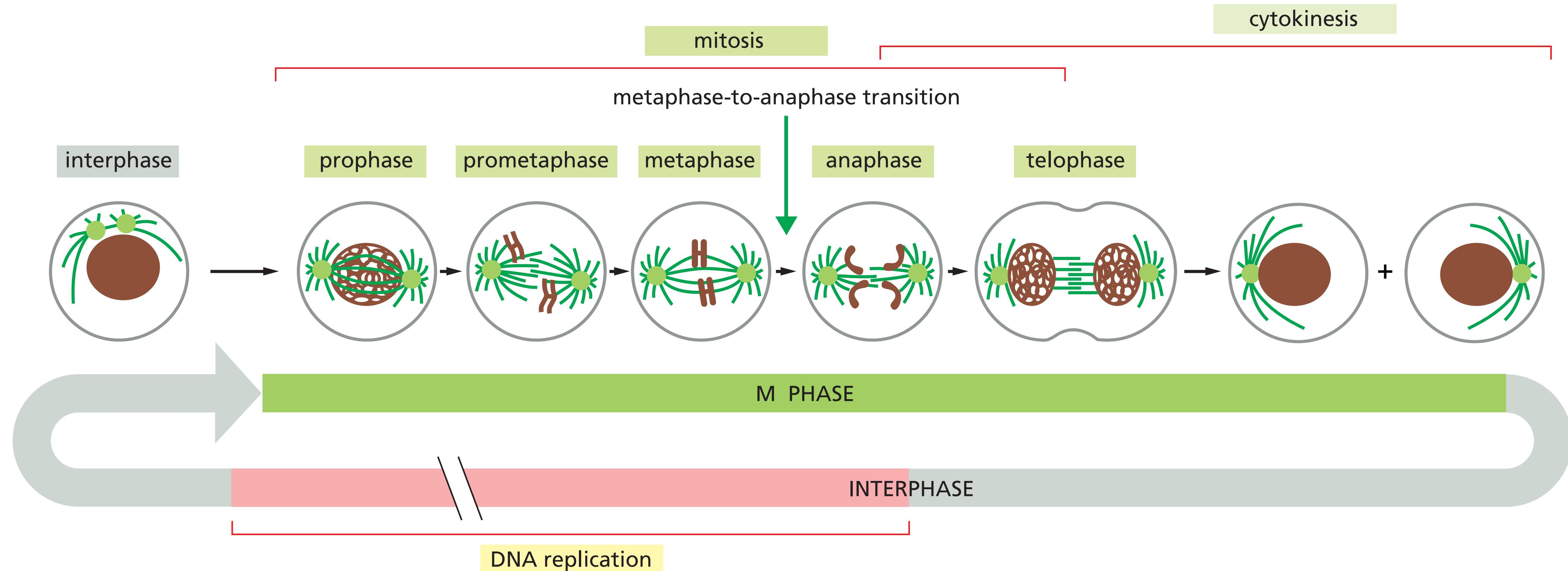


Le cycle cellulaire

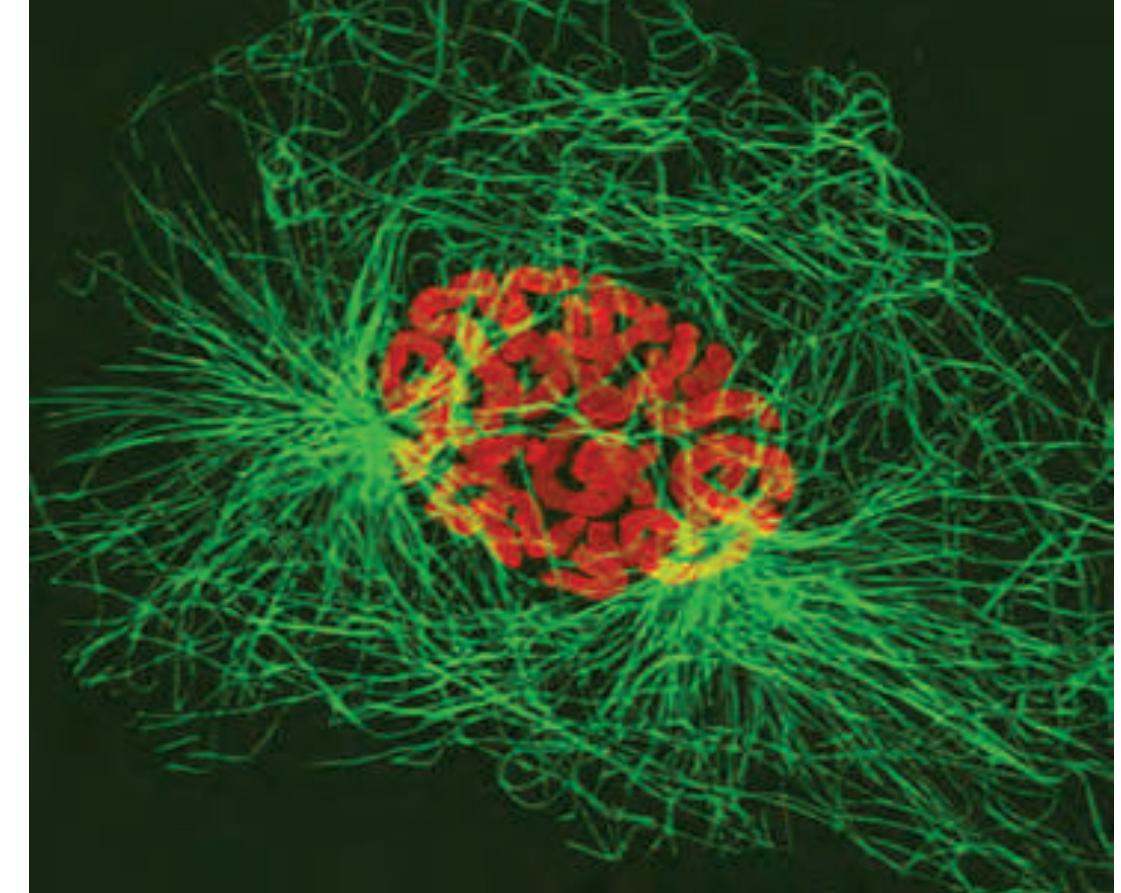
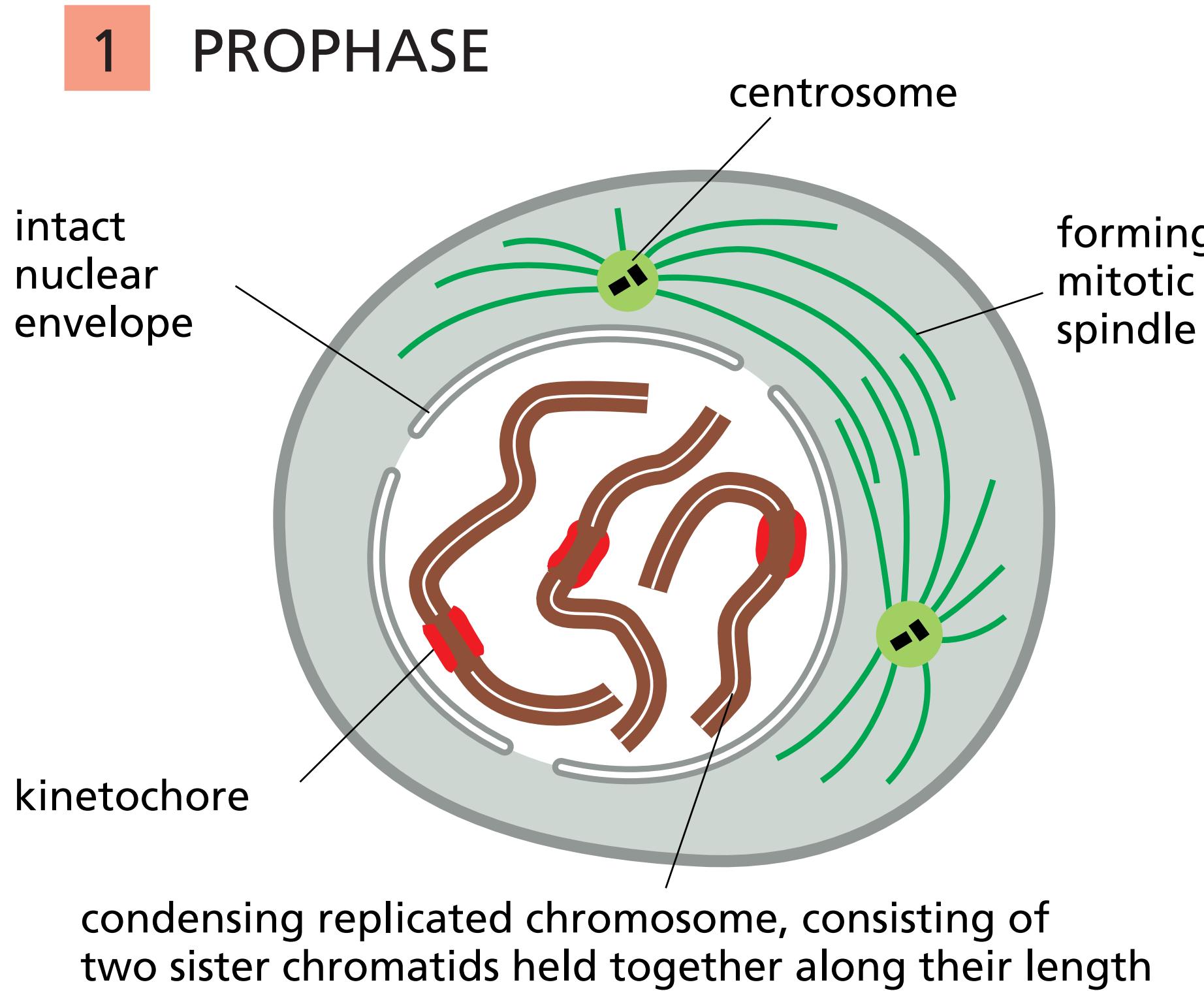
Biologie Générale - BioEng-110 - CG 4

Camille Goemans - 2025

Les phases de la mitose



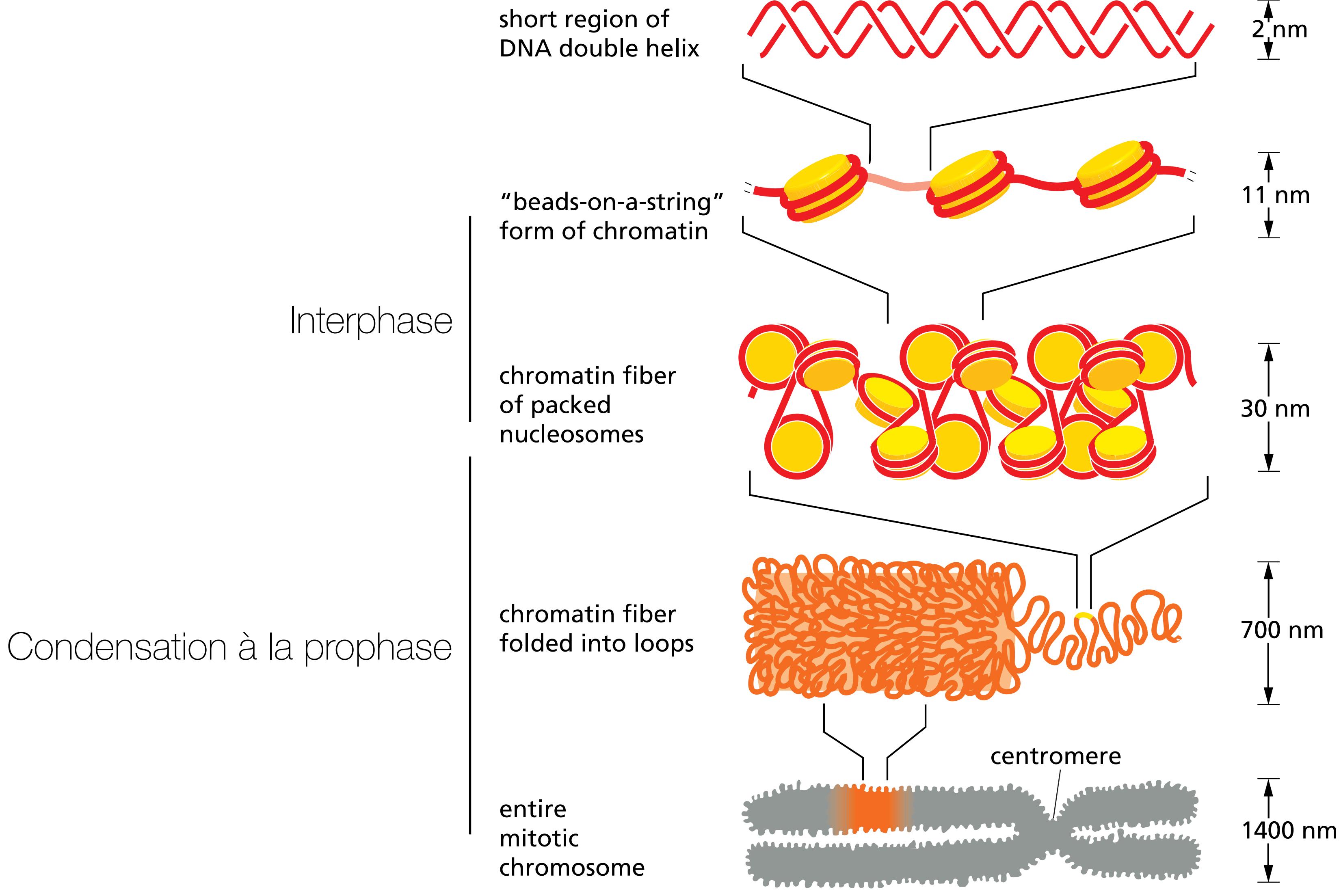
La prophase



- **Condensation** de la chromatine, les chromosomes deviennent visibles
- Les **centrioles** migrent aux **pôles opposés** de la cellules
- Le **fuseau de microtubules** (spindle) se forme suite à la réorganisation du cytosquelette

La prophase

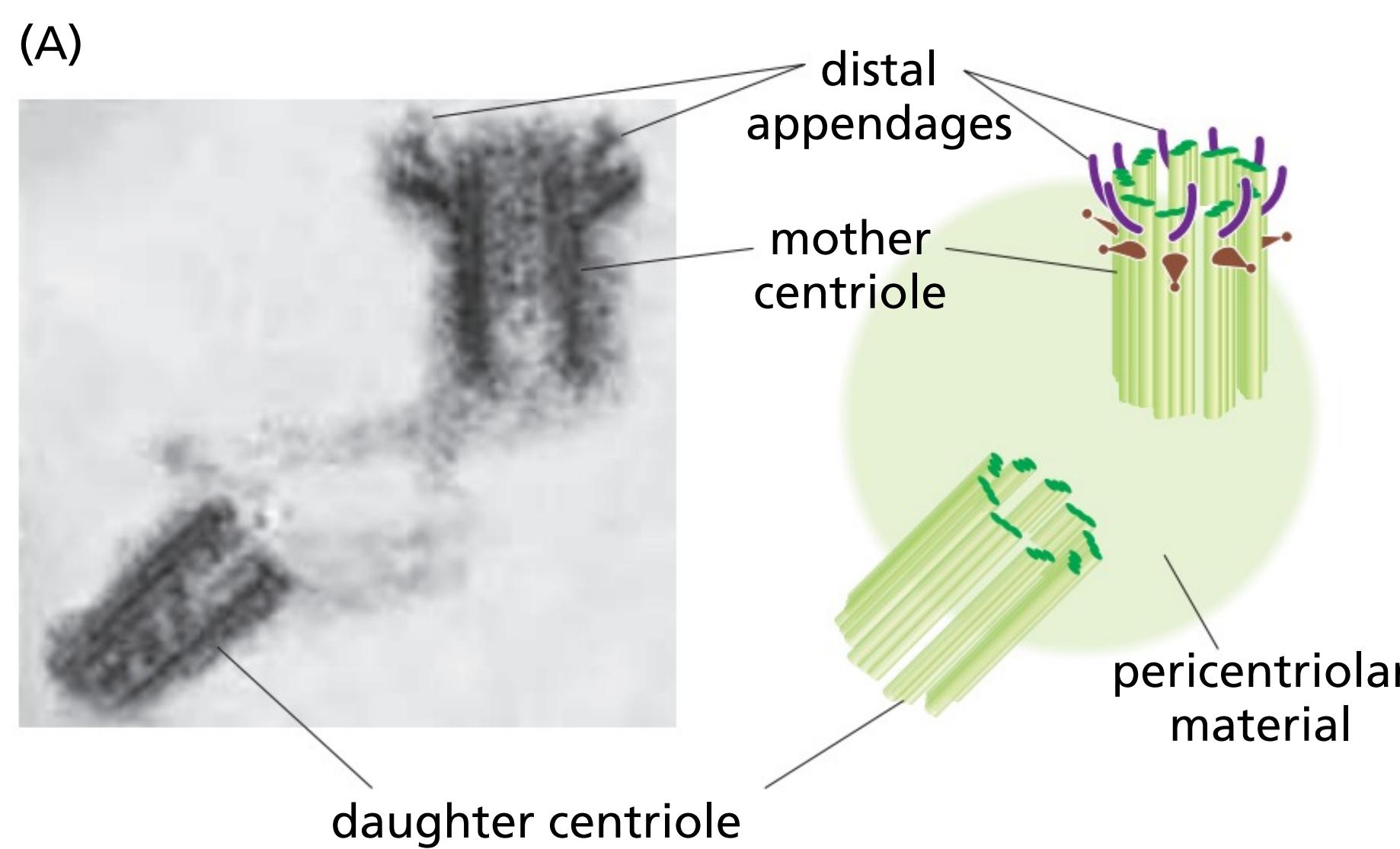
- Condensation des chromosomes



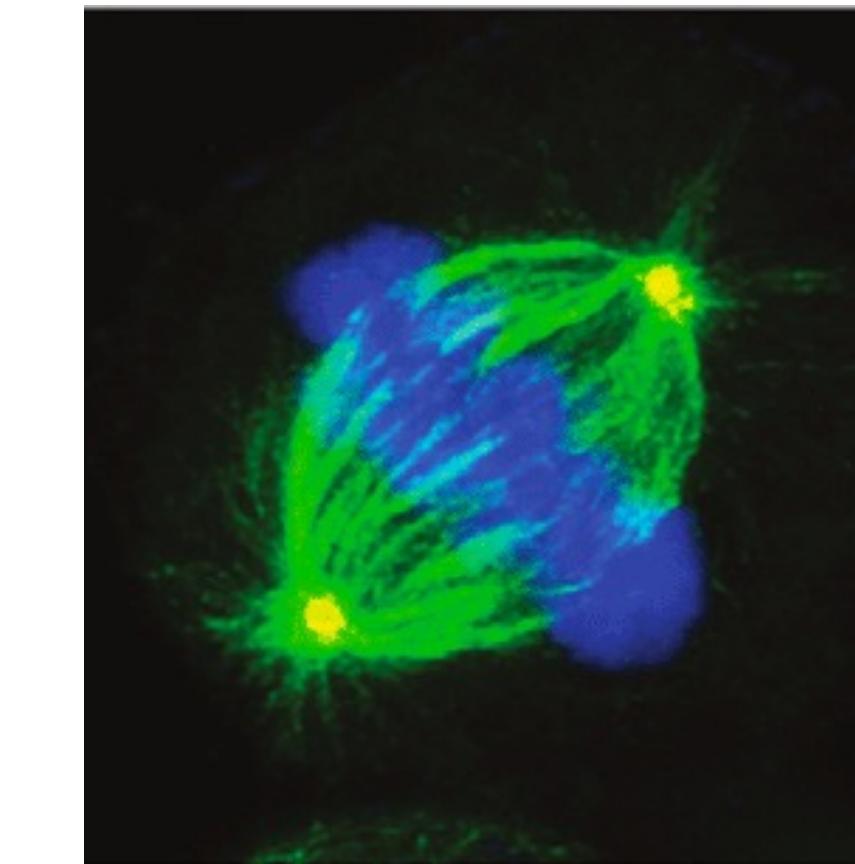
NET RESULT: EACH DNA MOLECULE HAS BEEN
PACKAGED INTO A MITOTIC CHROMOSOME THAT
IS 10,000-FOLD SHORTER THAN ITS FULLY
EXTENDED LENGTH

La prophase

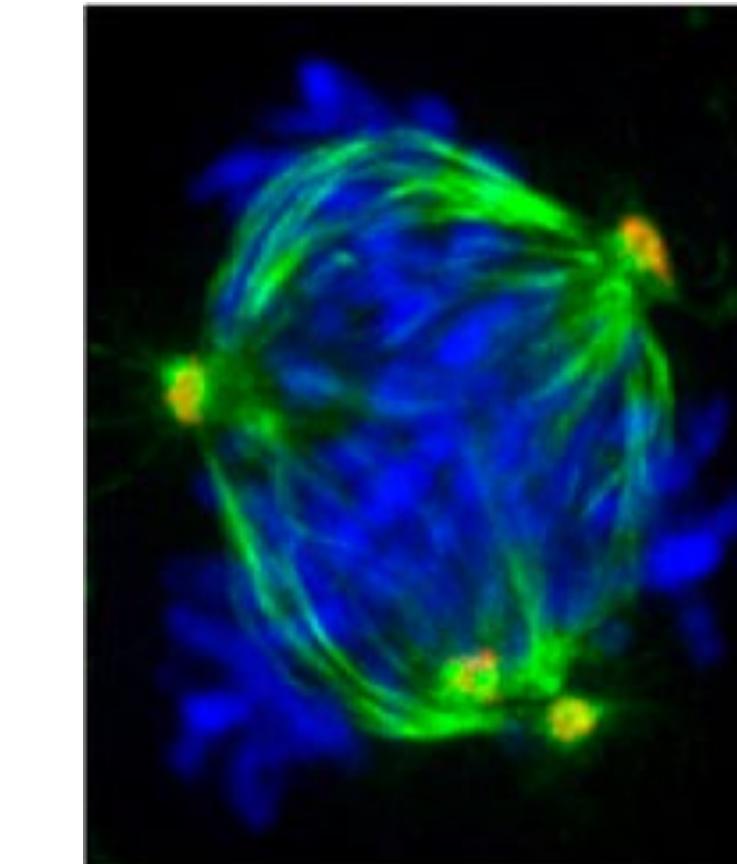
- Migration des **centrioles**



- **centrioles:** structures microtubulaires creuses et courtes
- **centrosome:** deux centrioles entourés de complexes protéiques (matière péricentriolaire)
- production du **fuseau mitotique** lors de la division cellulaire
- importance d'avoir **2** centrioles



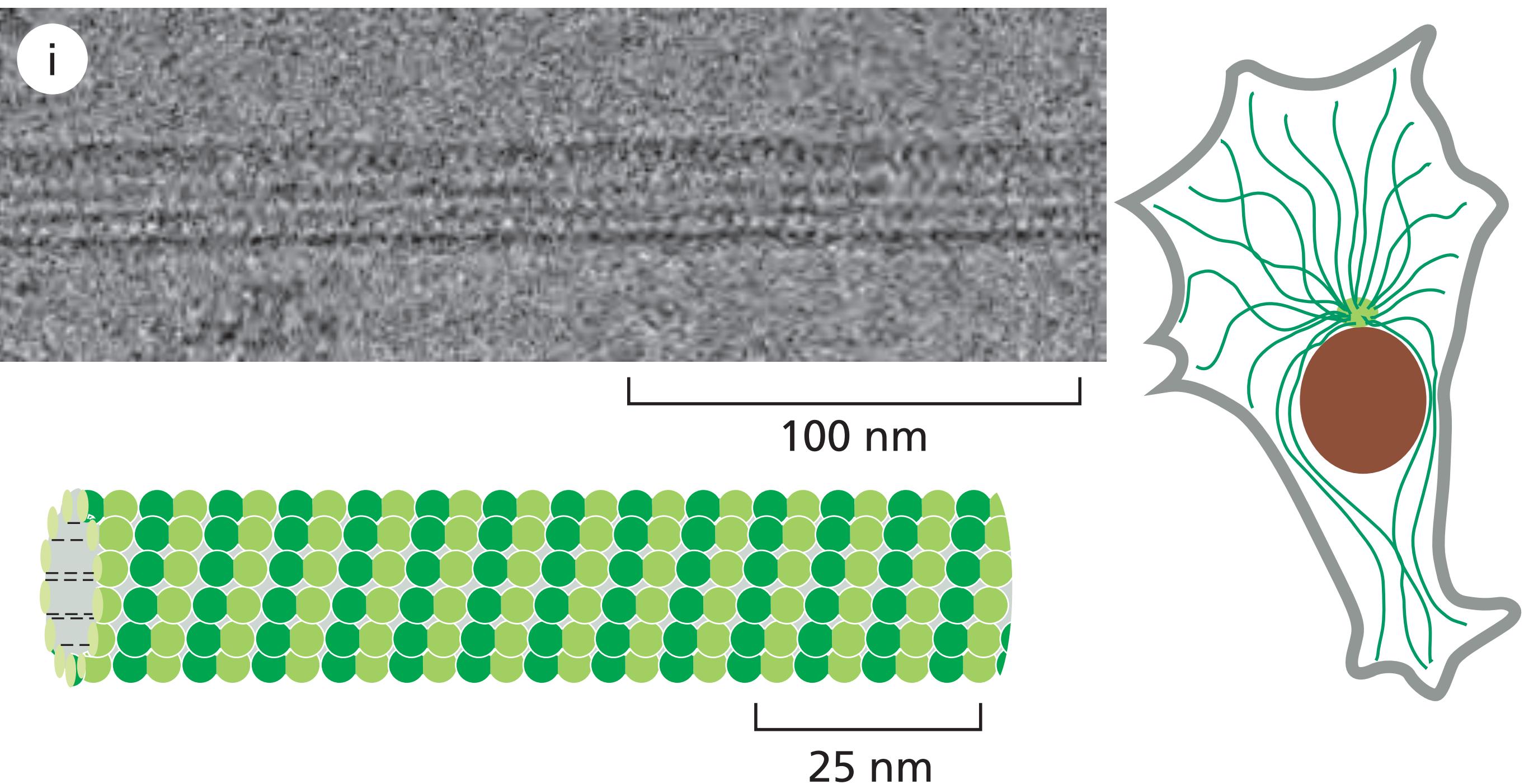
Division binaire normale



Fuseau multipolaire
anormal

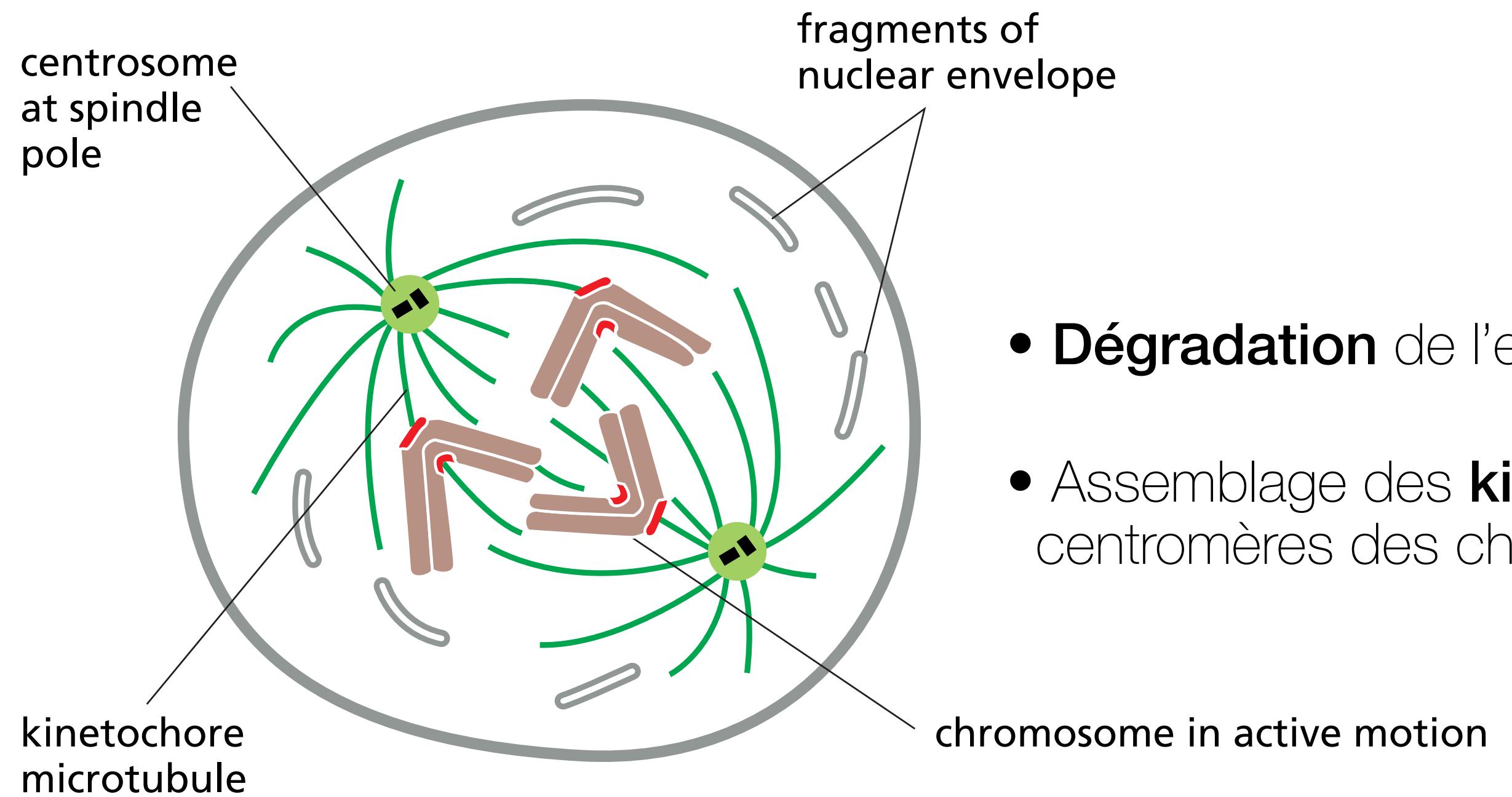
La prophase

- **Microtubules** = Longs cylindres faits de tubuline (protéine)
- Ils sont **instables** (croissance et rétrécissements permanents)
- Leur croissance est organisée au **centrosome**
- Leur **régulation** est essentielle durant la **division cellulaire**

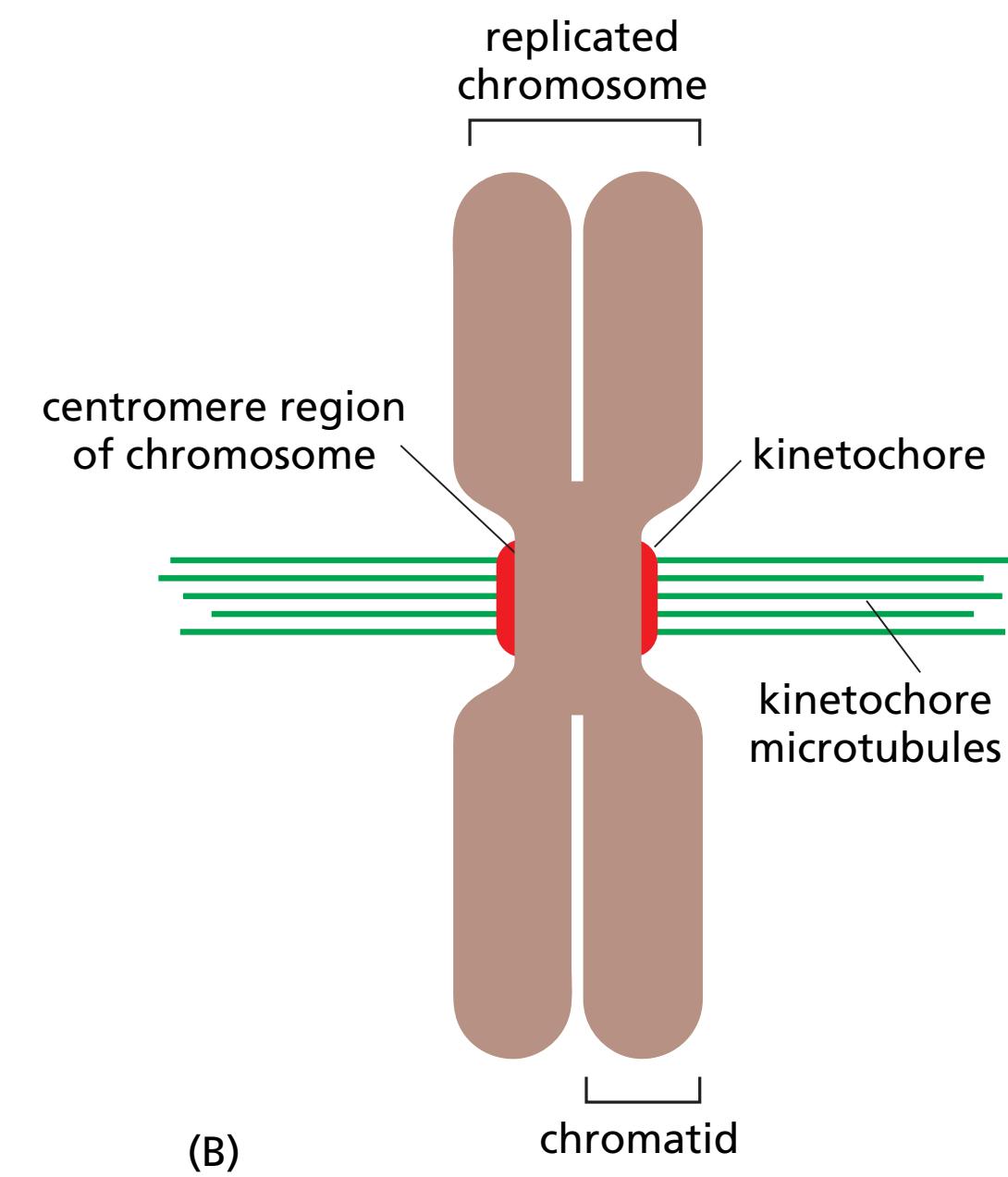
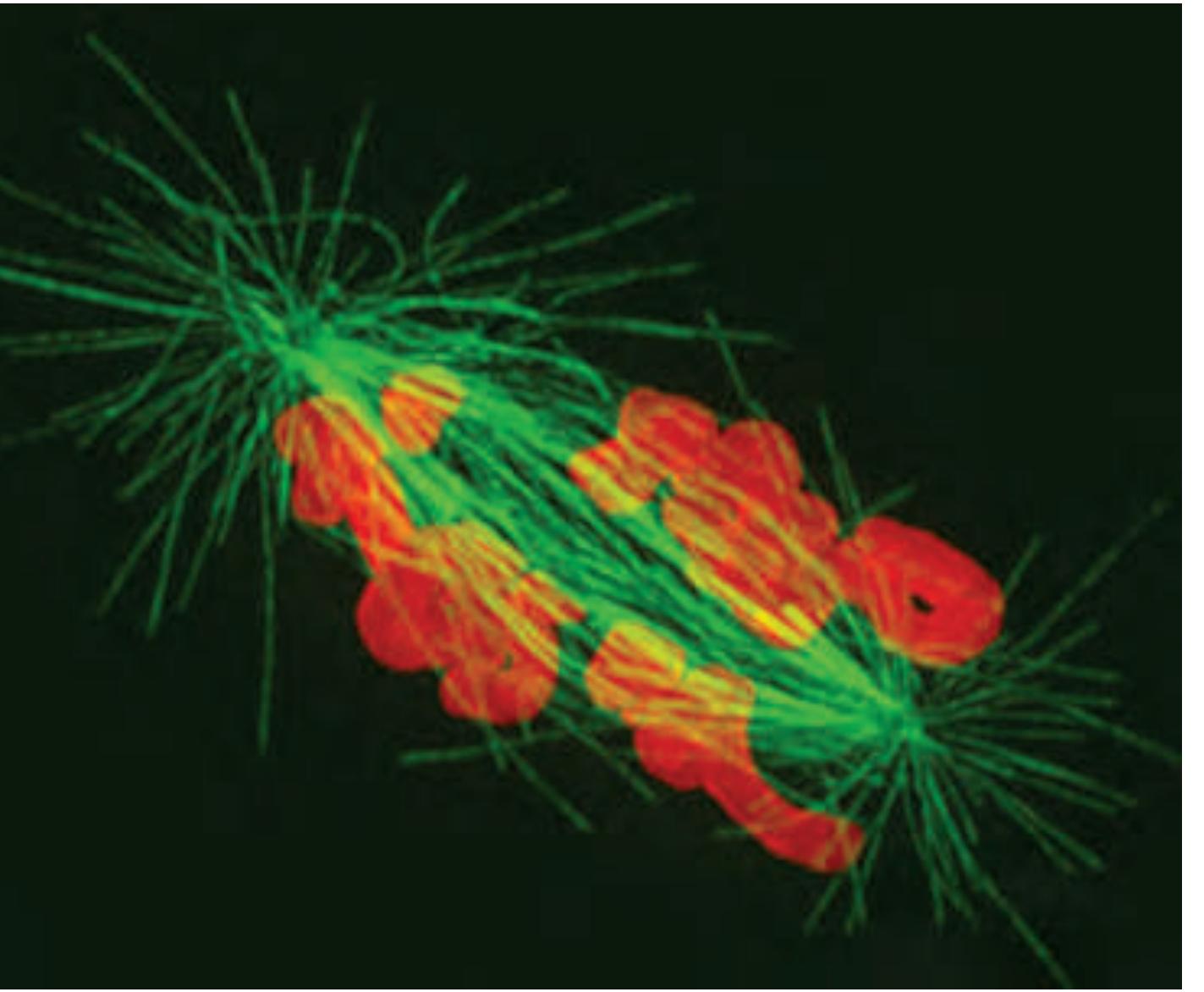


La prometaphase

2 PROMETAPHASE

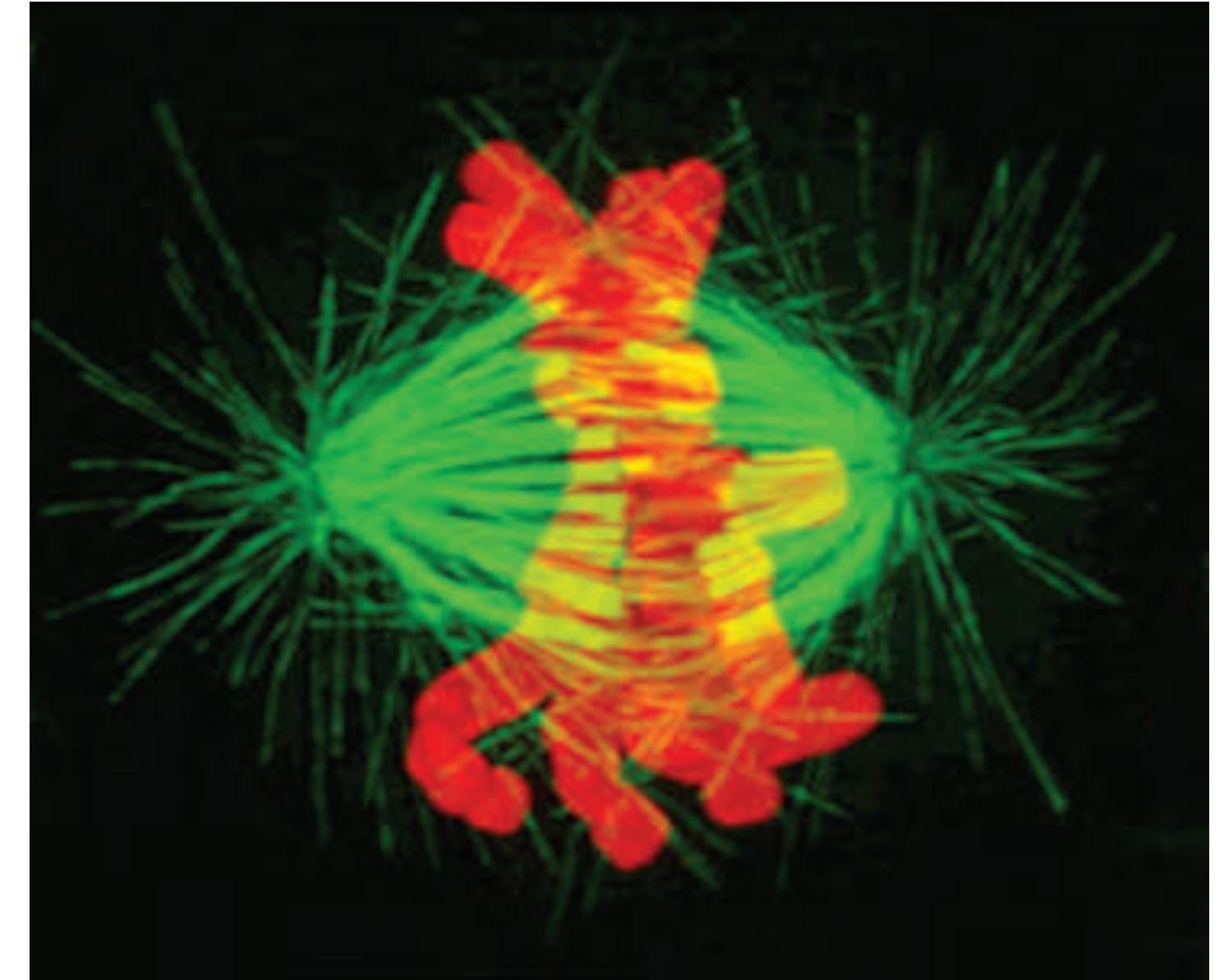
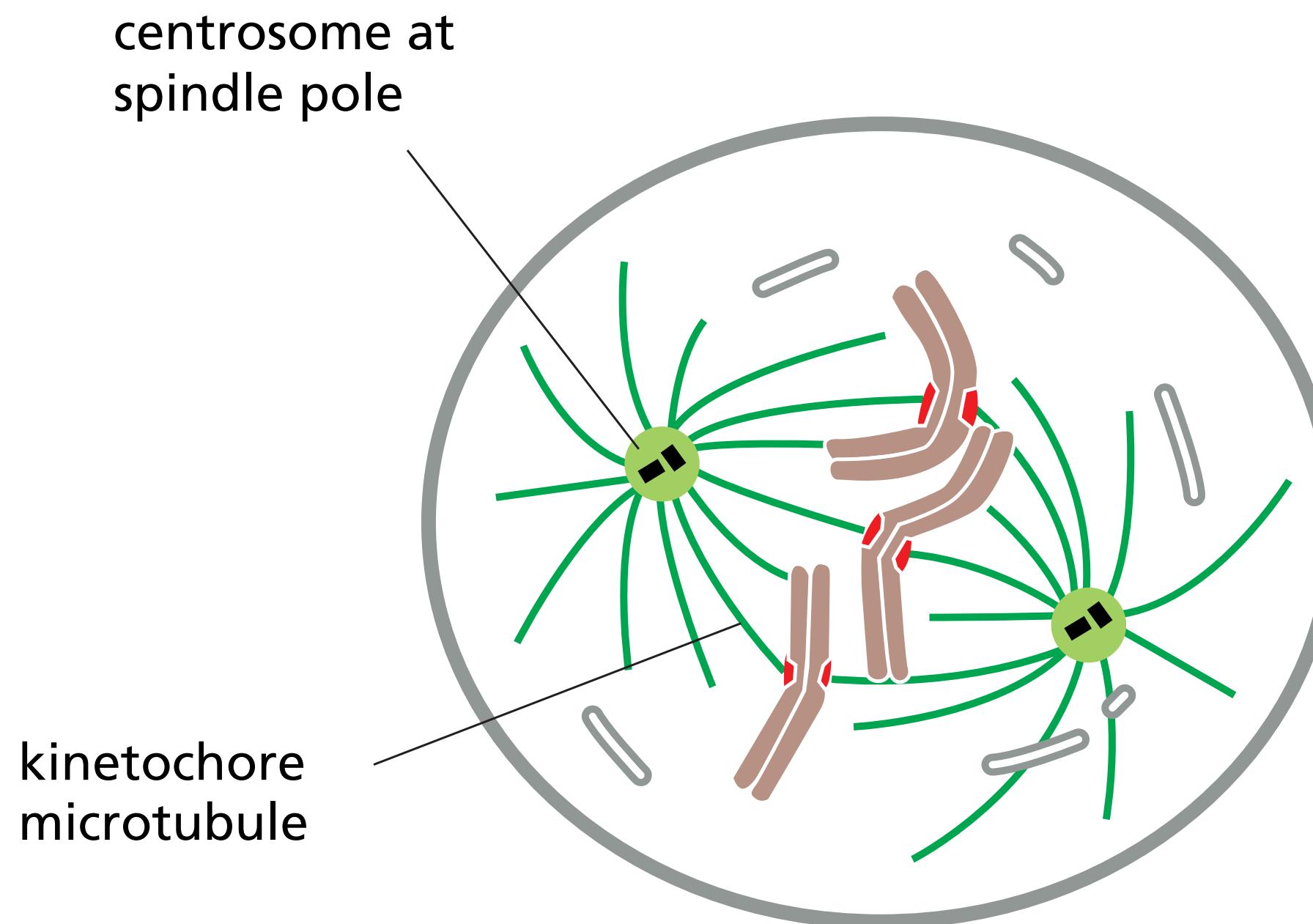


- **Dégradation** de l'enveloppe nucléaire
- Assemblage des **kinétochore**s protéiques sur les centromères des chromosomes



La metaphase

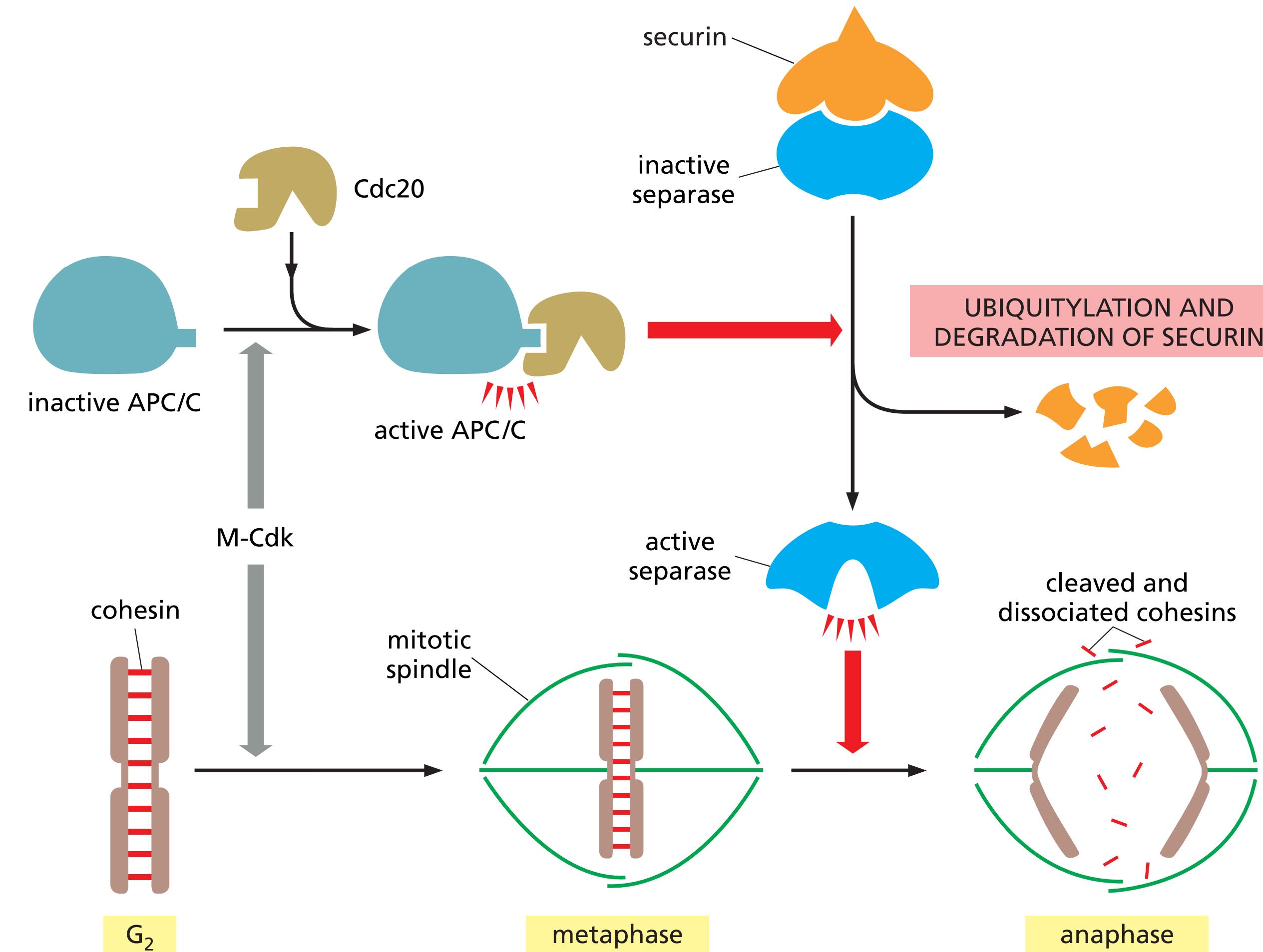
3 METAPHASE



- Chromosomes sont complètement **condensés et alignés** sur la **plaque métaphasique**
- Les **microtubules** du fuseau sont liés au **kinetochores**. Ils relient les **chromosomes** aux **centrosomes** à chaque pôle
- **Point de contrôle du fuseau mitotique** qui assure la **division équitable** des chromatides dans les cellules filles

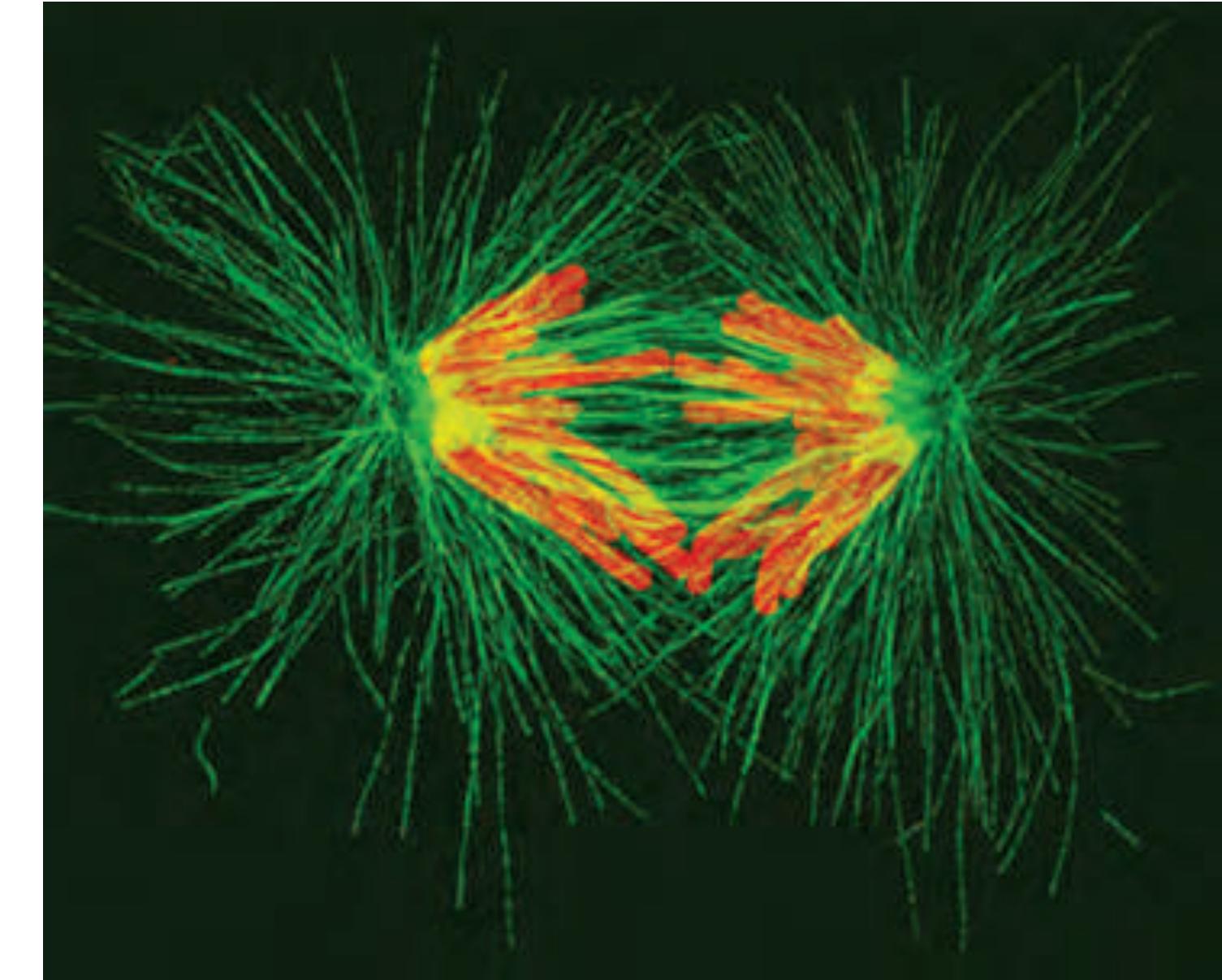
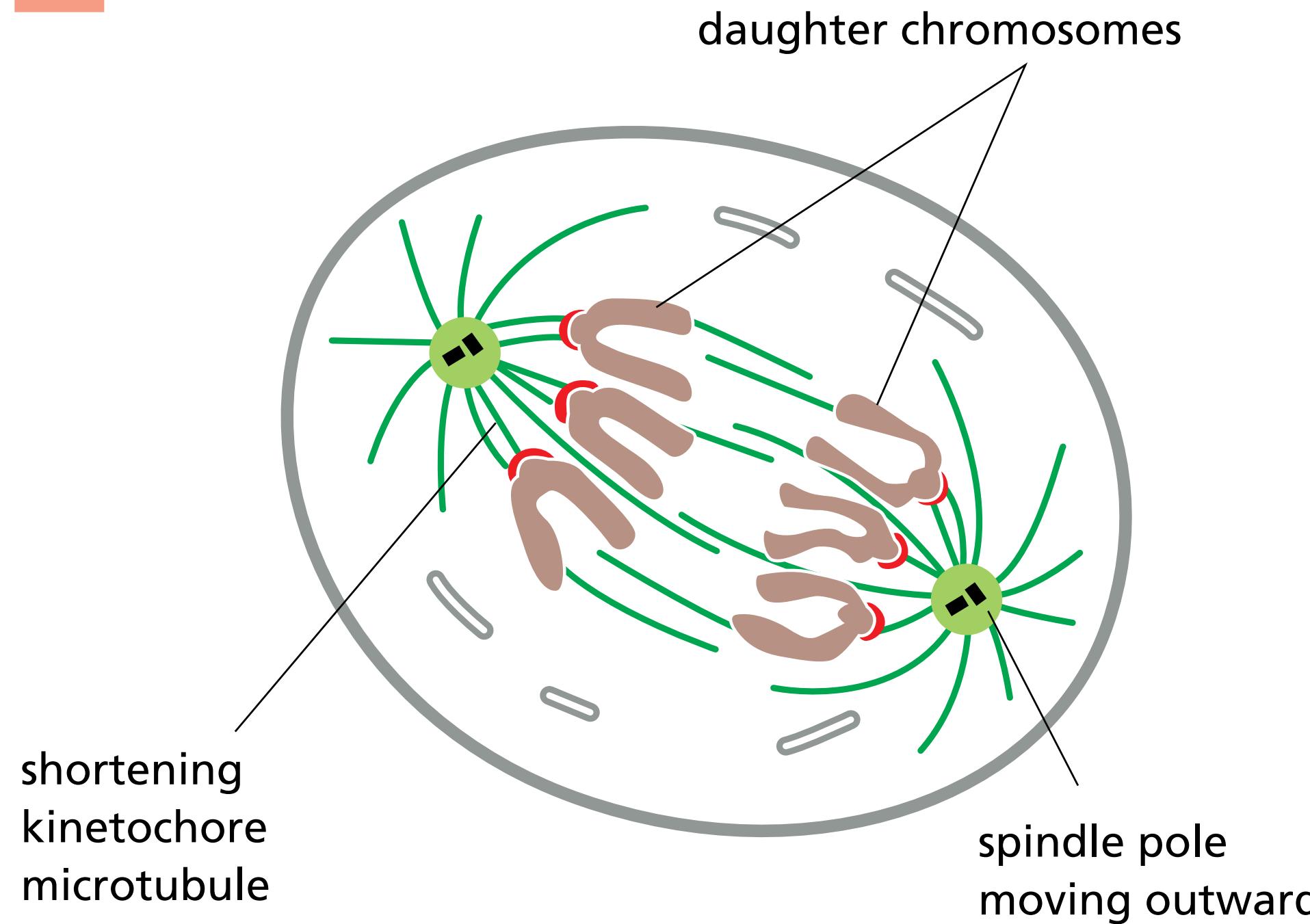
Transition metaphase-anaphase

- 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



L'anaphase

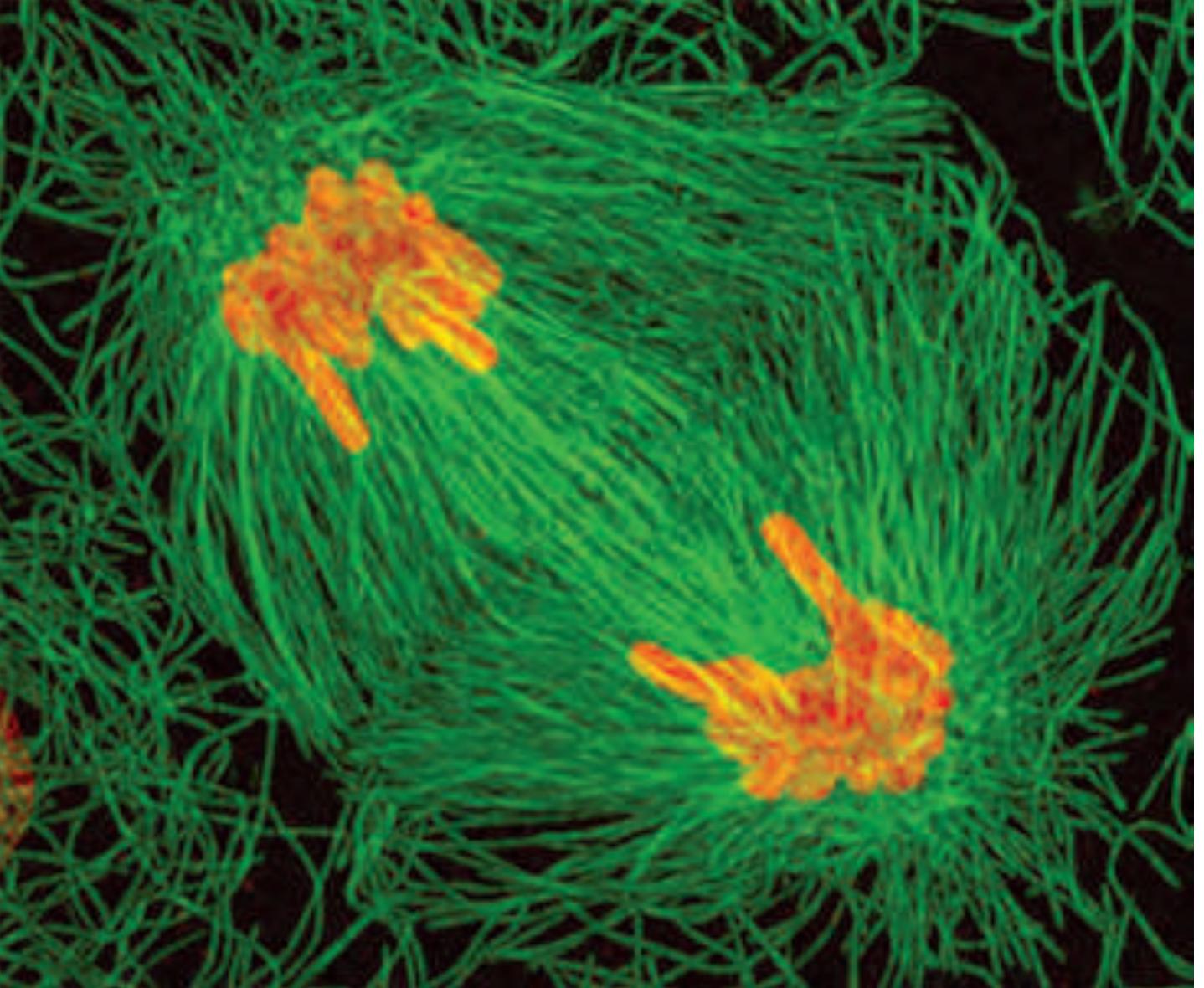
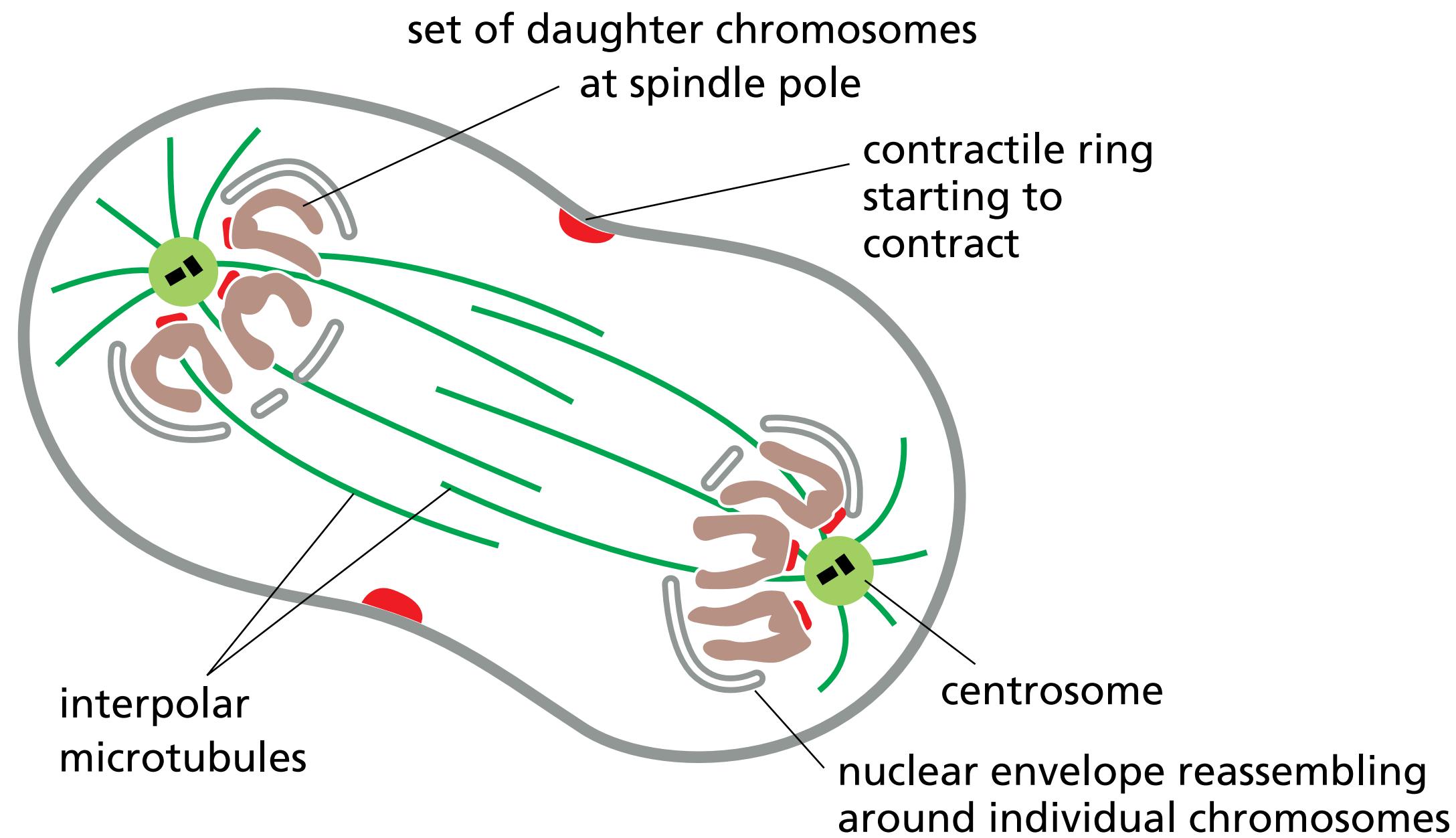
4 ANAPHASE



- Les protéines du **kinétochore** qui lient les chromatides soeurs sont dégradées, permettant la **séparation des chromatides**
- Les **microtubules** du fuseau sont raccourcis par la dépolymérisation des unités de tubuline
- Les **chromatides** migrent de part et d'autre de la cellule

La télophase

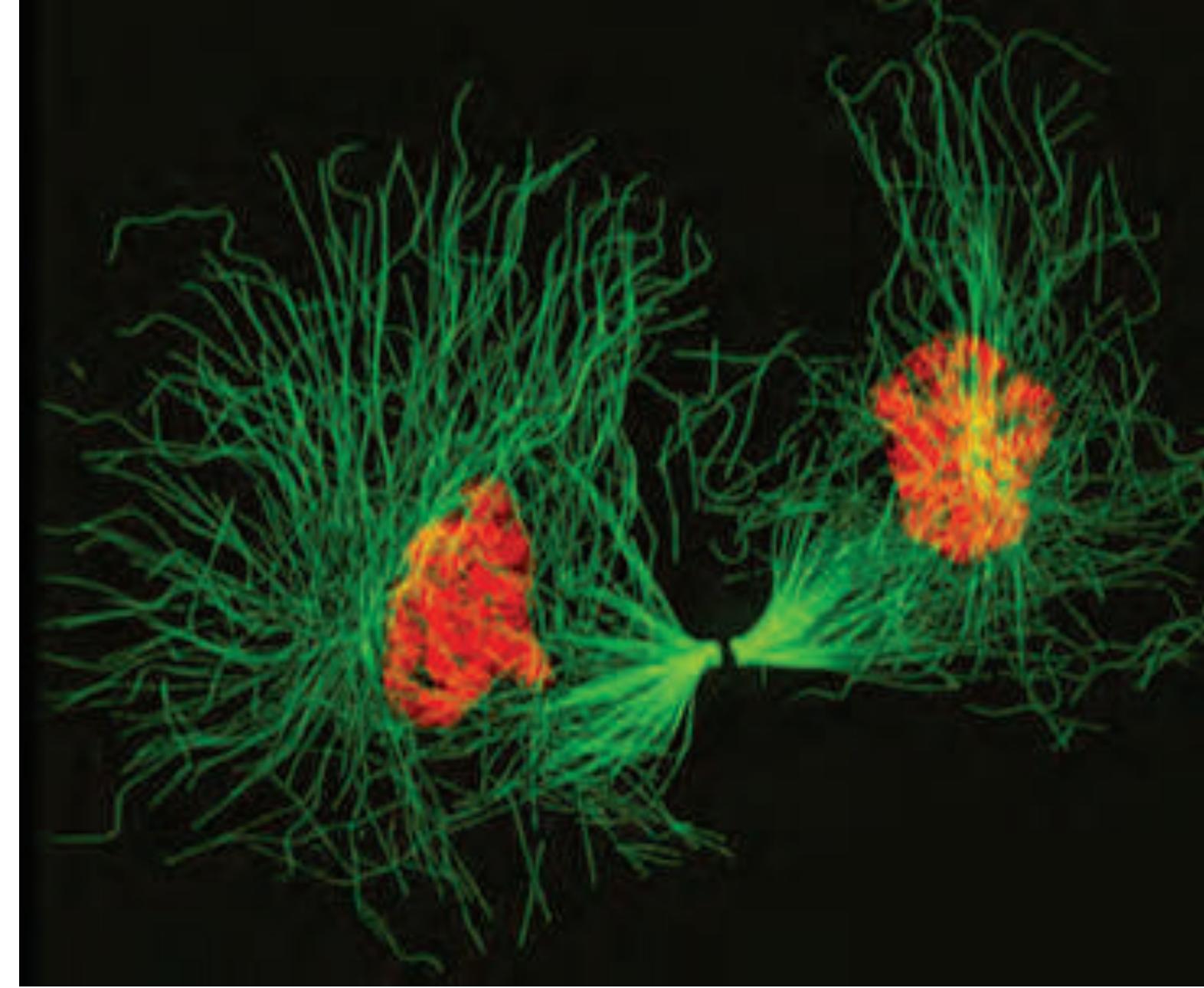
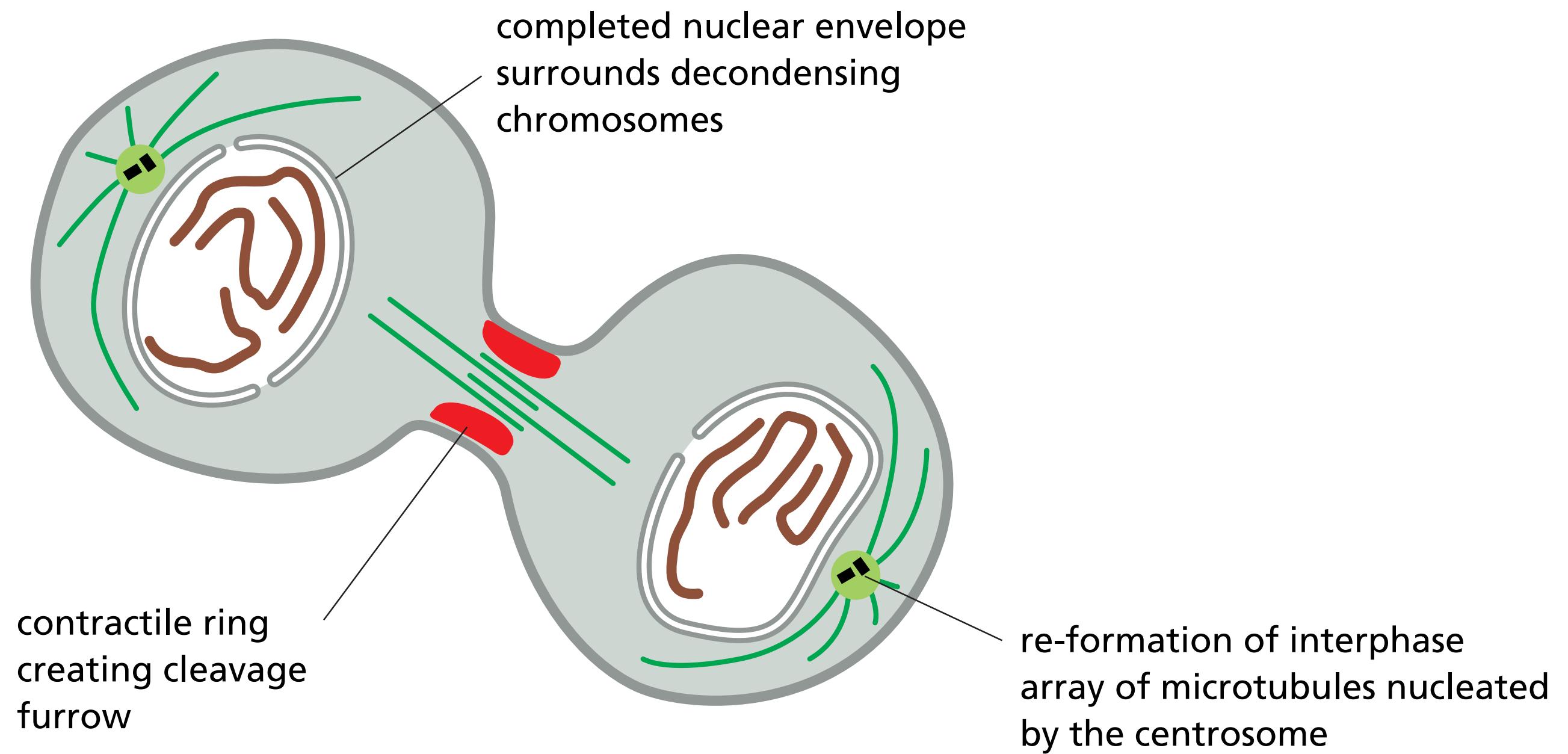
5 TELOPHASE



- La **membrane nucléaire** se reforme
- La **chromatine** se décondense
- Le **centre de la cellule** commence à se contracter

La cytokinèse

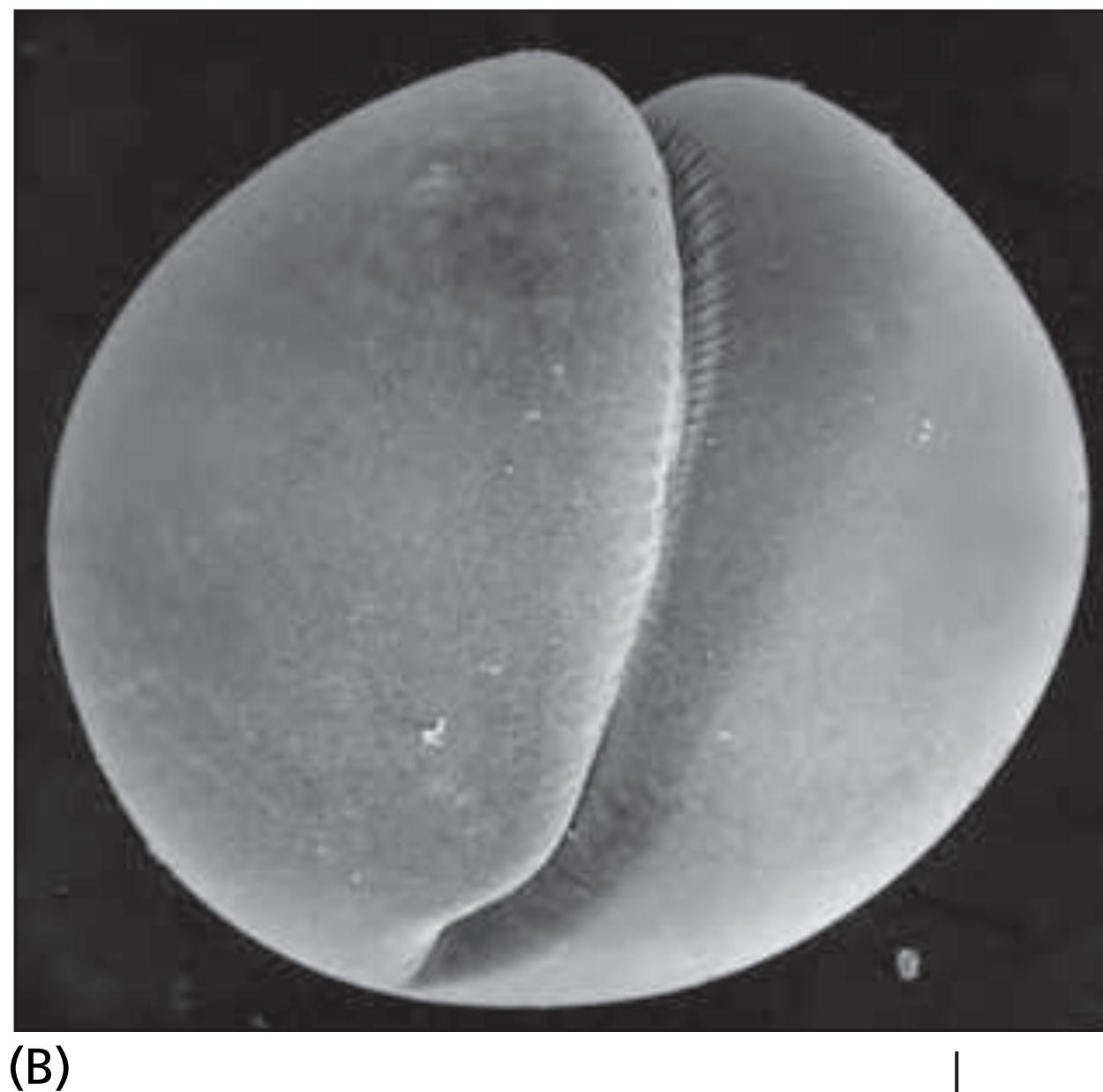
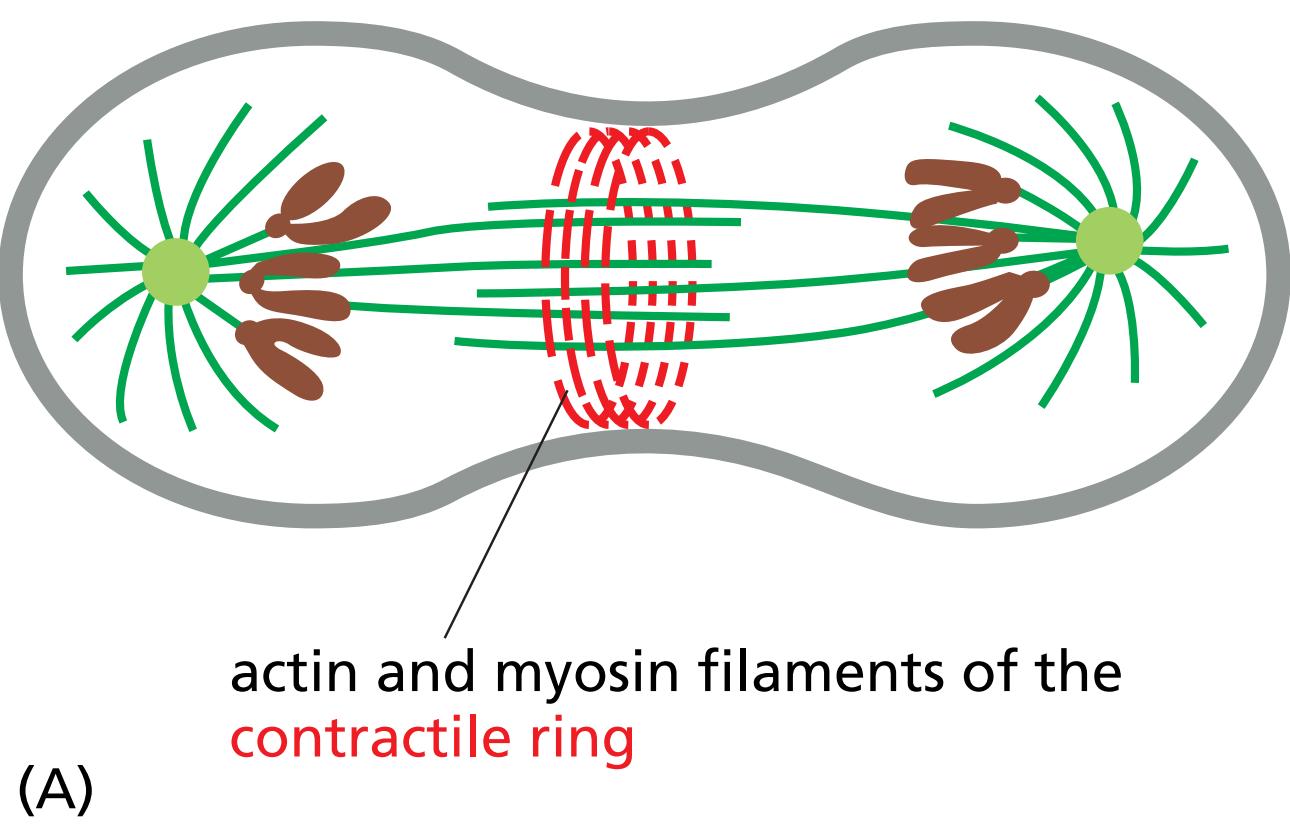
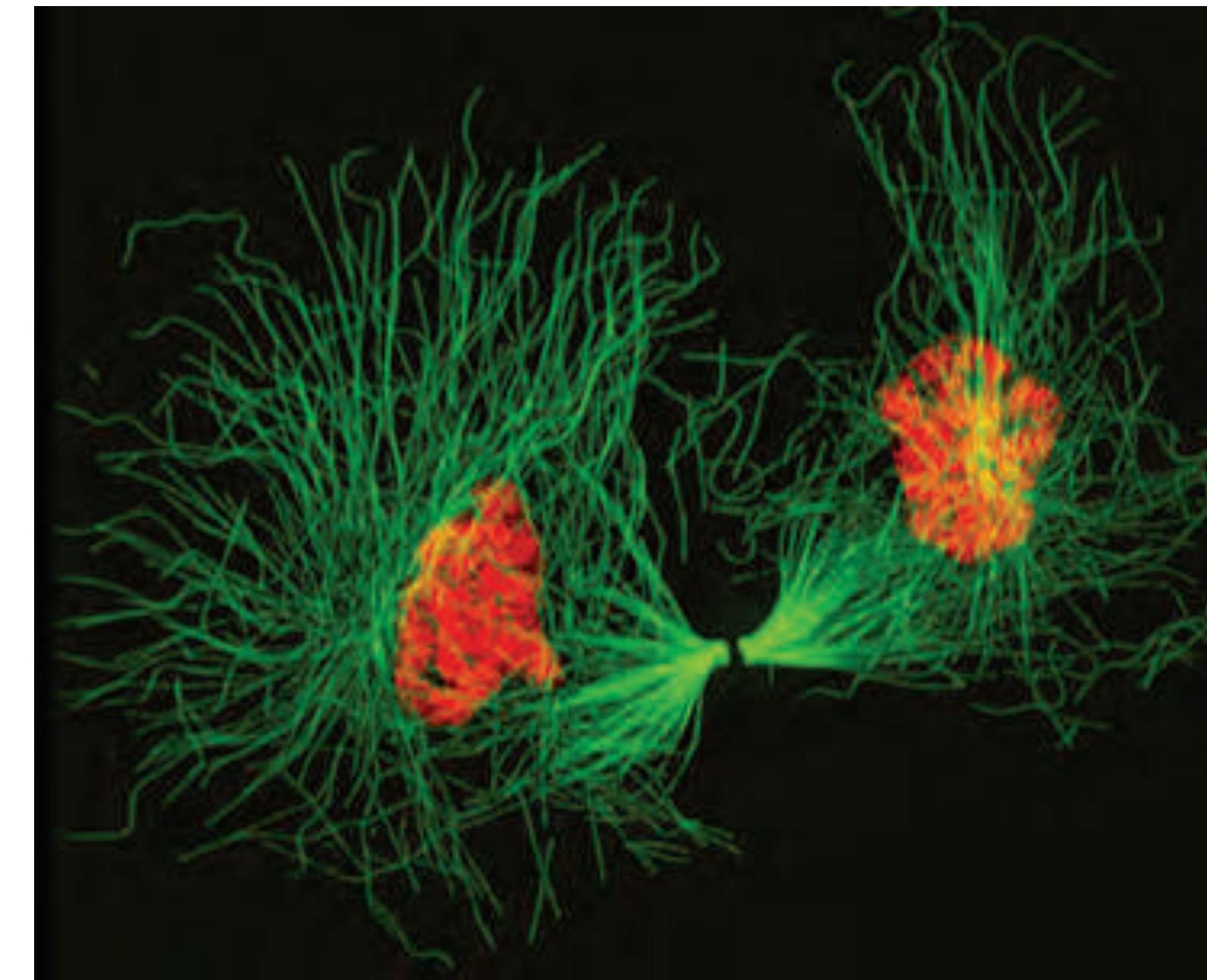
6 CYTOKINESIS



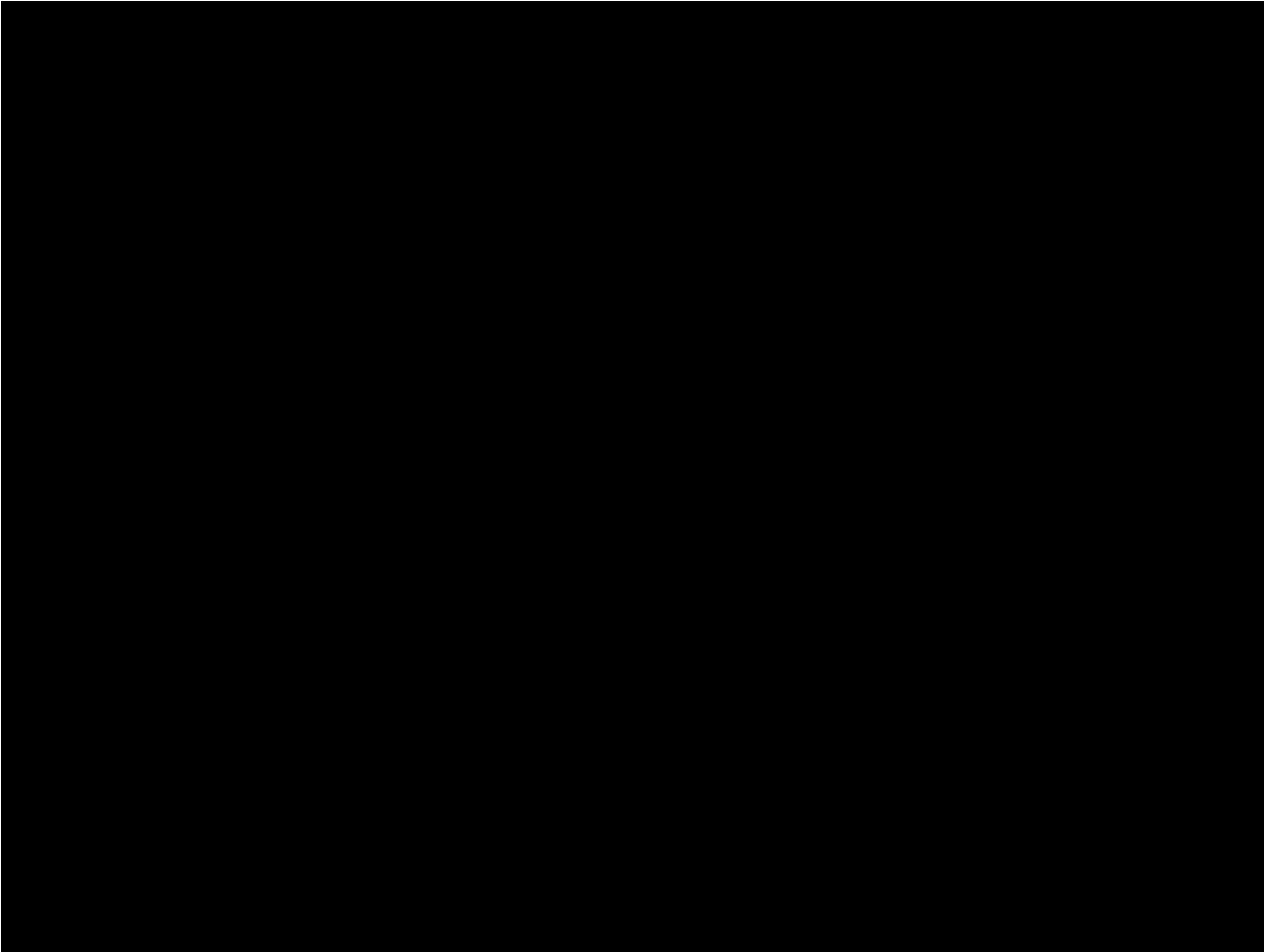
- Le **centre de la cellule** est complètement contracté
- La **membrane plasmique** se scinde
- Les **deux cellules filles** sont créées
- Les **microtubules** se réorganisent pour reformer le cytosquelette

La cytokinèse

- Formation d'un **anneau contractile** formé de filaments d'actine et de myosine ainsi que de protéines régulatrices
- Le **timing et la localisation** corrects de l'anneau contractile sont très importants et dépendent du réseau mitotique



Recap: la mitose



Recap: la mitose

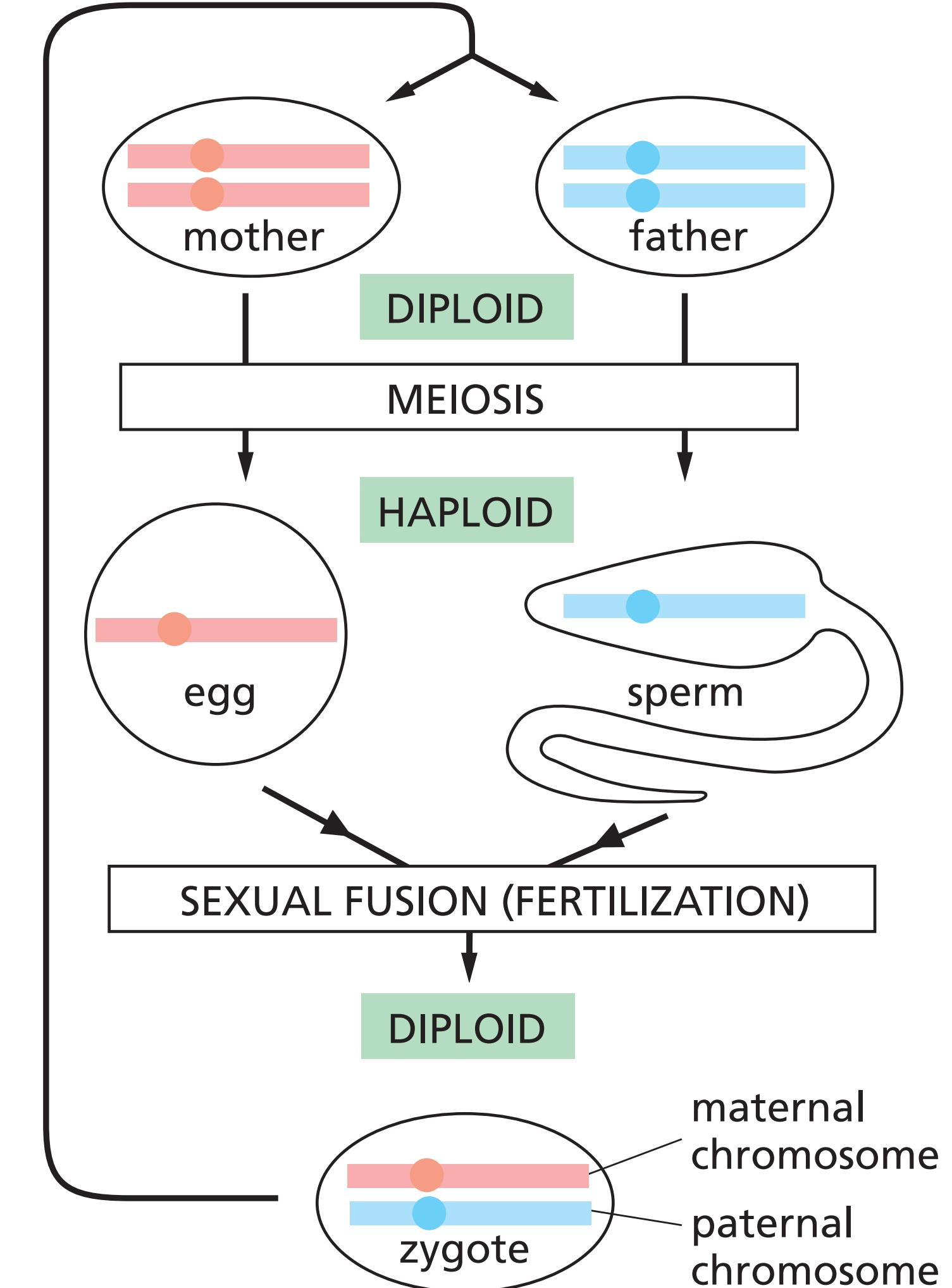
Mitotic Spindles in a Fly Embryo

This material copyright
© W. W. Norton and Company, Inc.,
unless otherwise stated. All rights reserved.

Les gamètes

- Cellules **reproductrices** (spermatozoïdes, ovules,...)
- Les gamètes sont **haploïdes** (= une copie de chaque chromosome) et ne contiennent qu'un **chromosome sexuel**

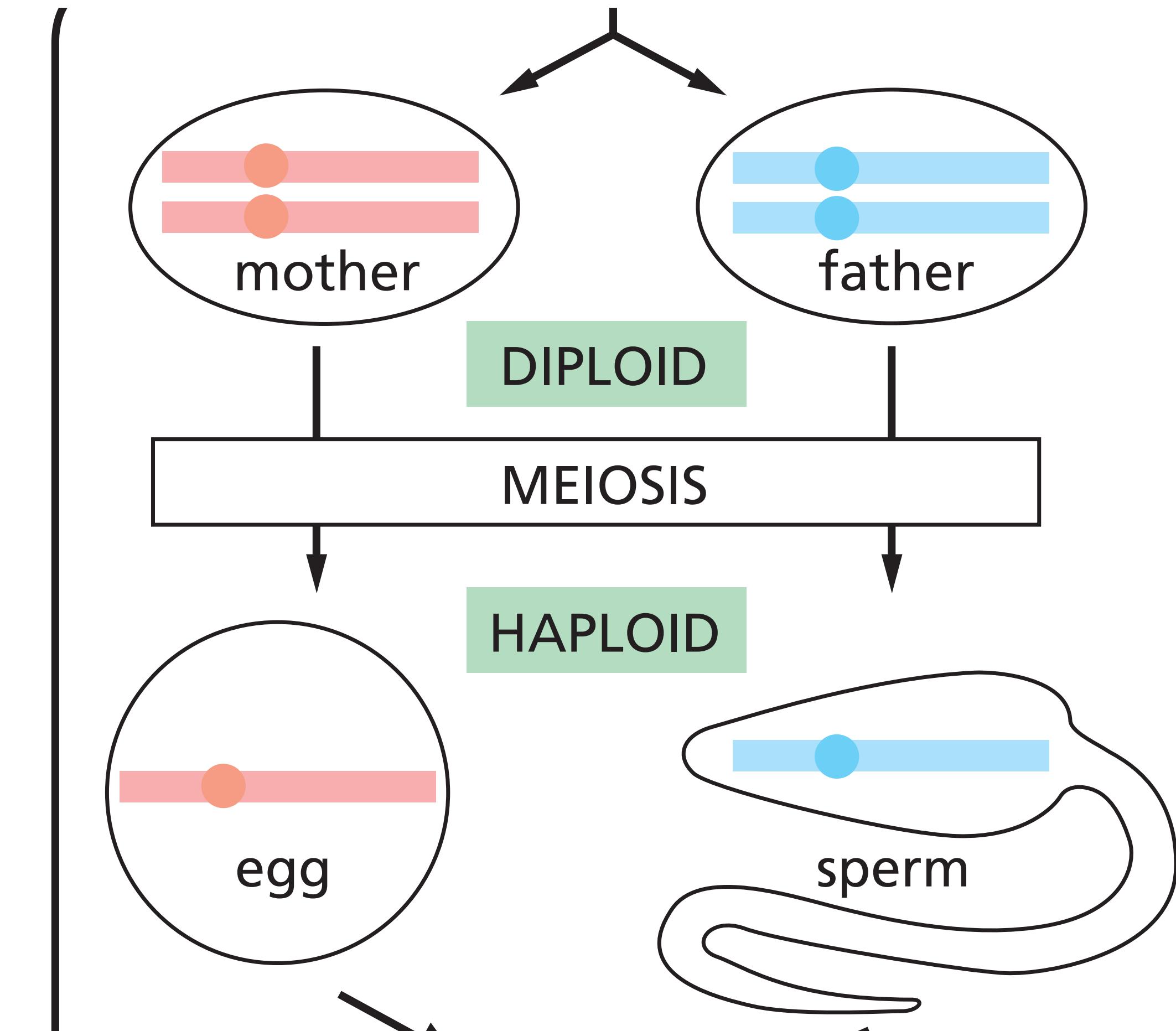
THE HAPLOID–DIPLOID CYCLE OF SEXUAL REPRODUCTION



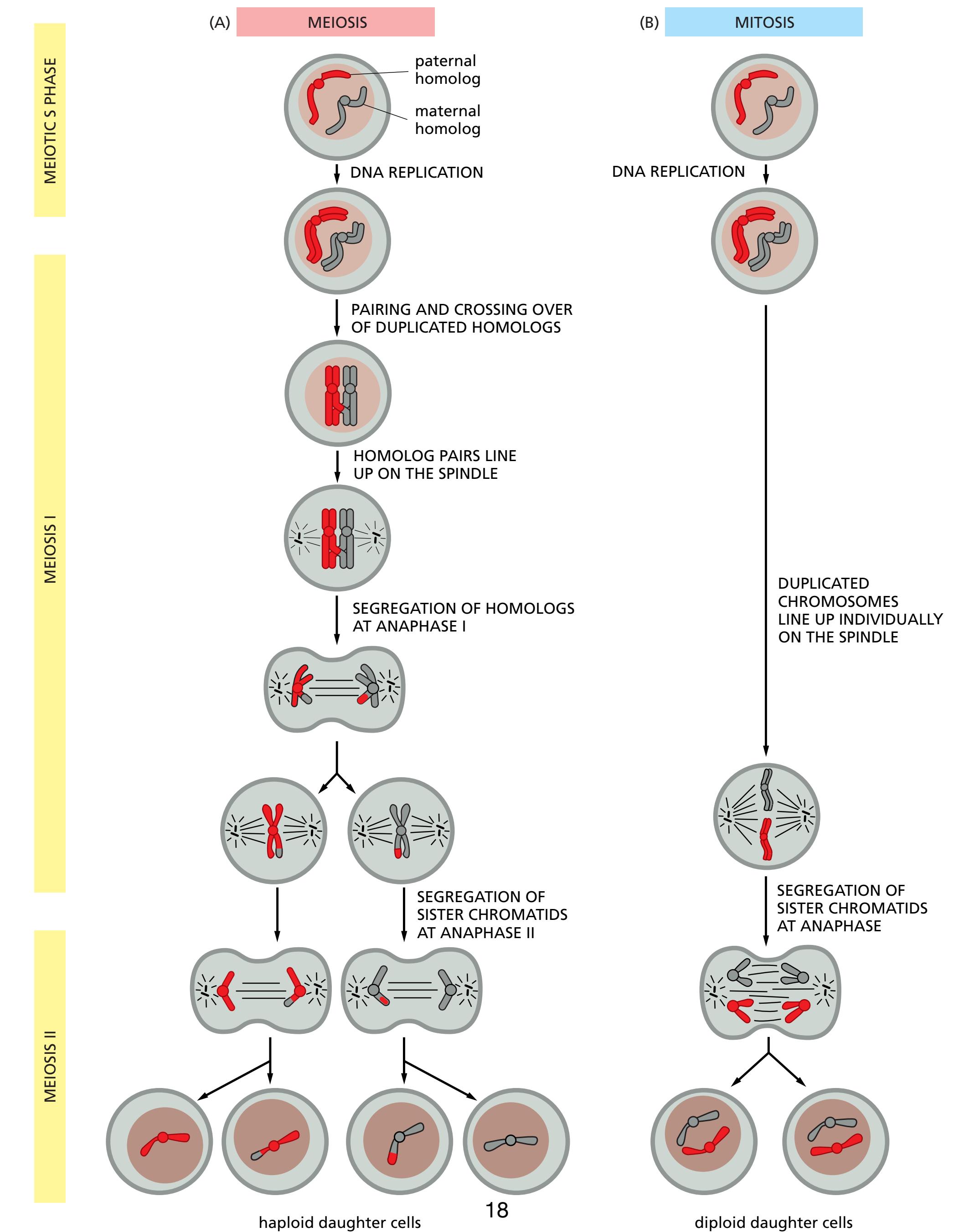
For simplicity, the cycle is shown for only one chromosome/chromosome pair.

La méiose

- La **méiose** d'une cellule somatique **diploïde** produit **4 cellules haploïdes** (= gamètes), chacune **unique** **génétiquement**
- Chaque cellule fille reçoit **un de chaque chromosome** homologue + **un chromosome sexuel**
- La méiose commence par la **réplication de l'ADN** suivie de deux divisions
 - division réductionnelle (**méiose I**)
 - division équationnelle (**méiose II**)



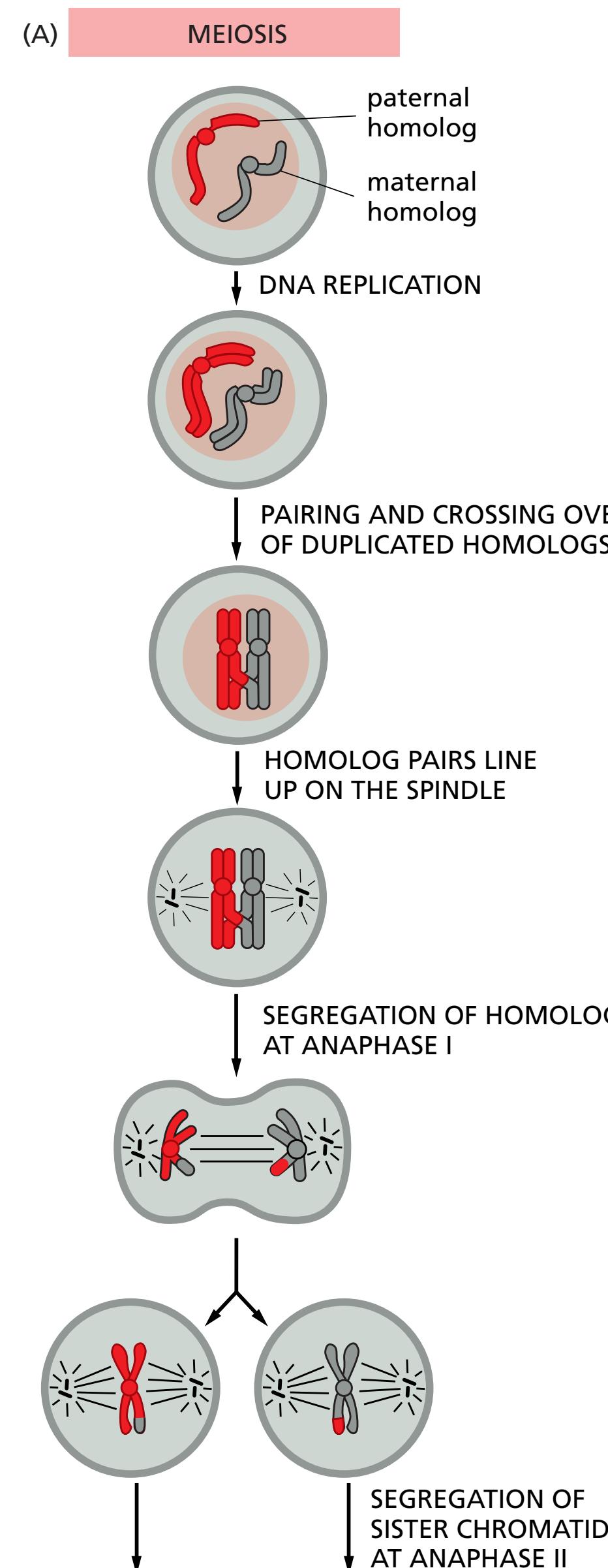
La méiose



La méiose I

MEIOTIC S PHASE

MEIOSIS I



- Prophase I:

- deux **chromosomes homologues**, chacun avec **deux chromatides soeurs** identiques s'associent et forment une **tétrade**
- **crossing-overs** se produisent et créent la variation génétique

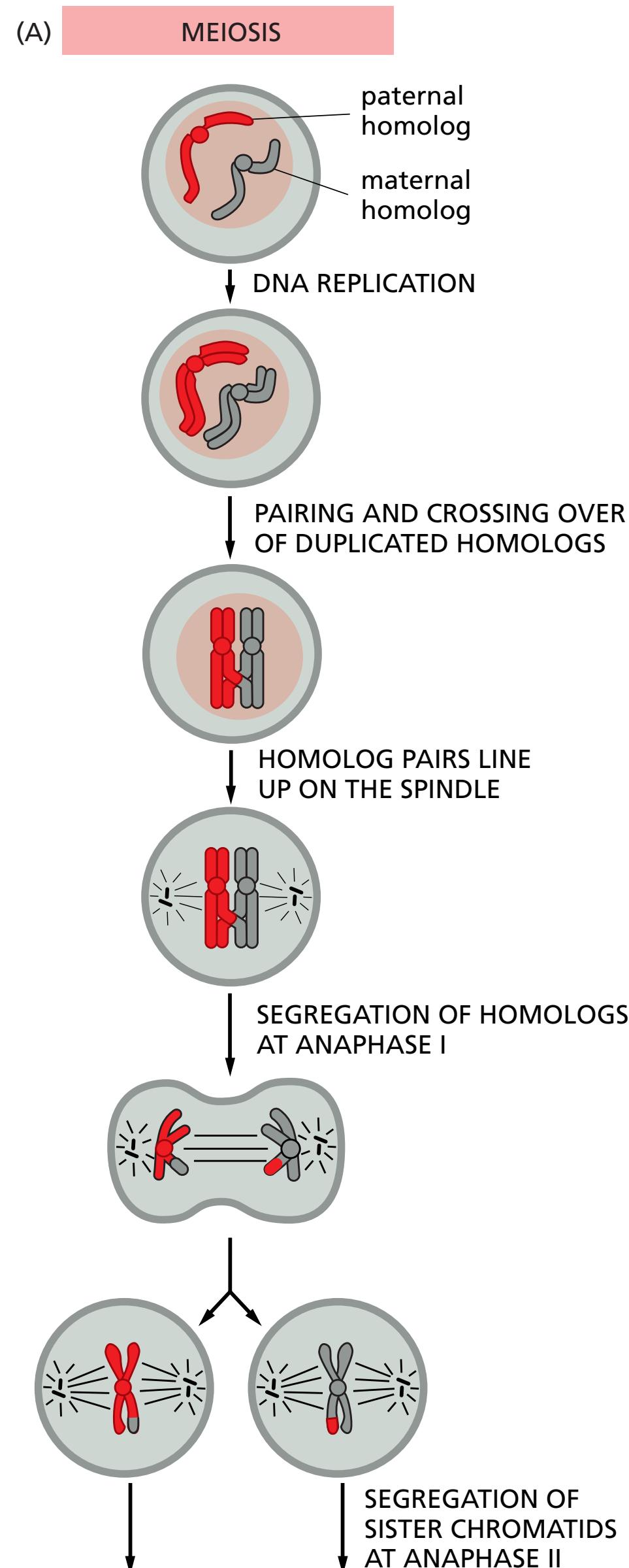
- Métaphase I:

- les tétrades s'alignent sur la **plaqué métaphasique**

La méiose I

MEIOTIC S PHASE

MEIOSIS I



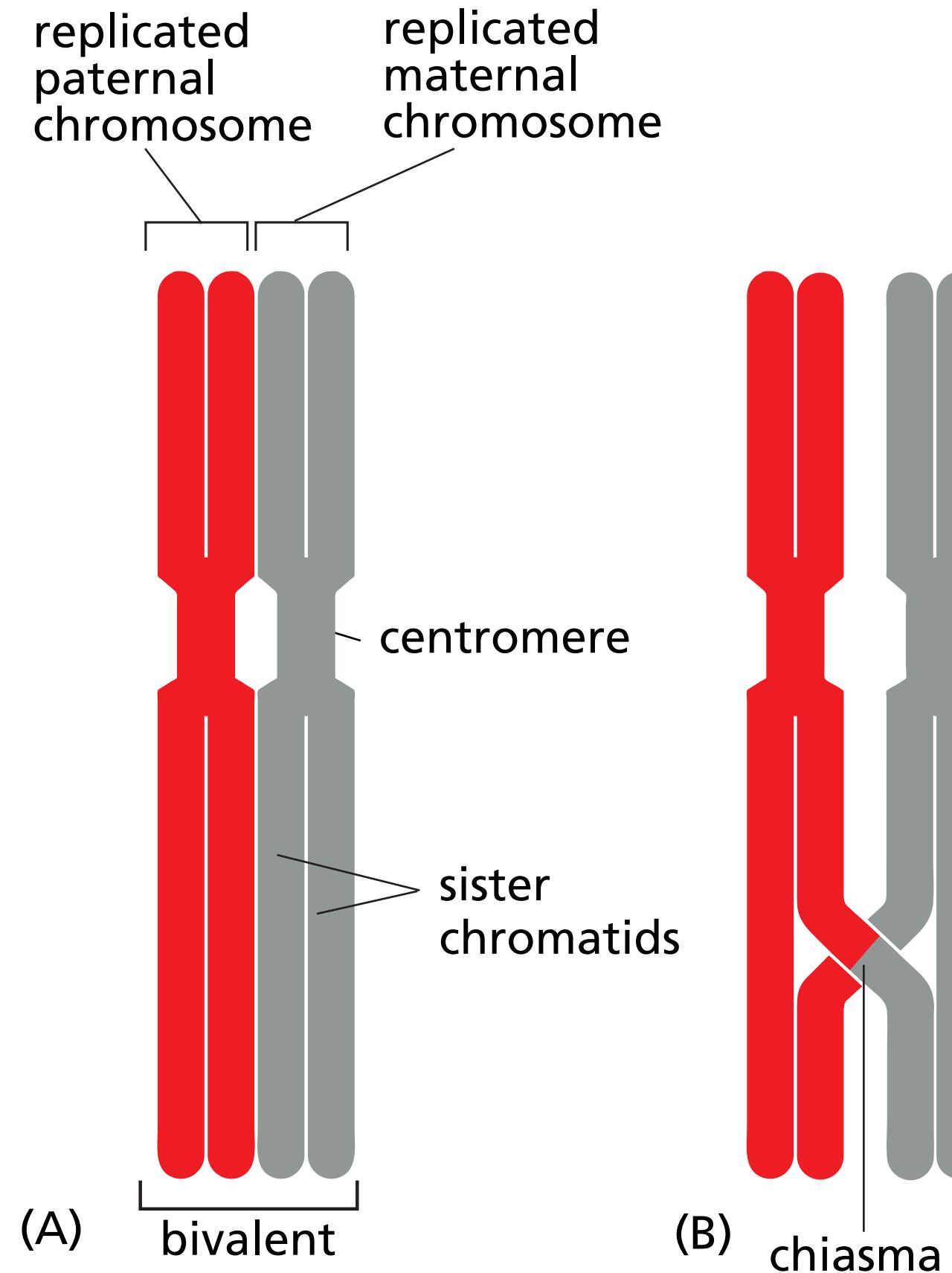
- Anaphase I:

- les **chromosomes homologues** sont **ségrégés**

- Télophase I et cytokinèse I:

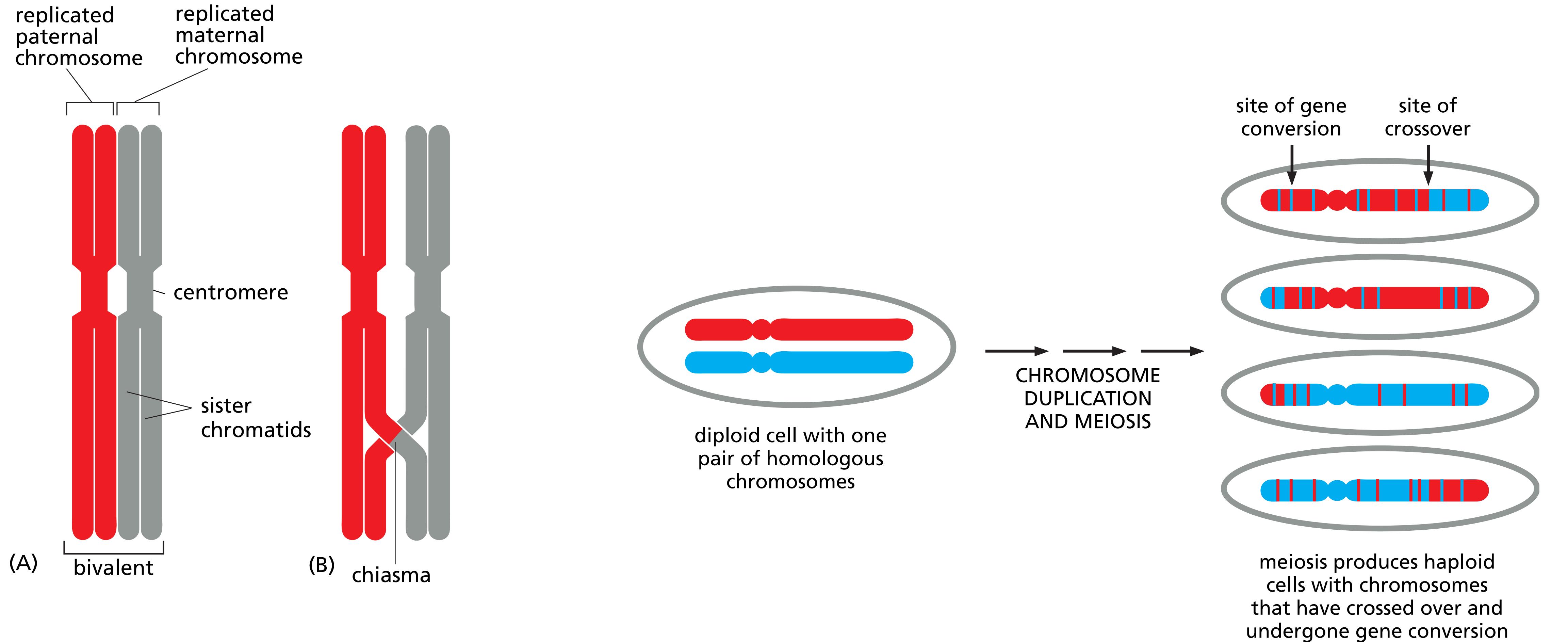
- les deux **cellules haploïdes** se séparent
- chaque chromosome contient **deux chromatides**

Crossing-over: rappel



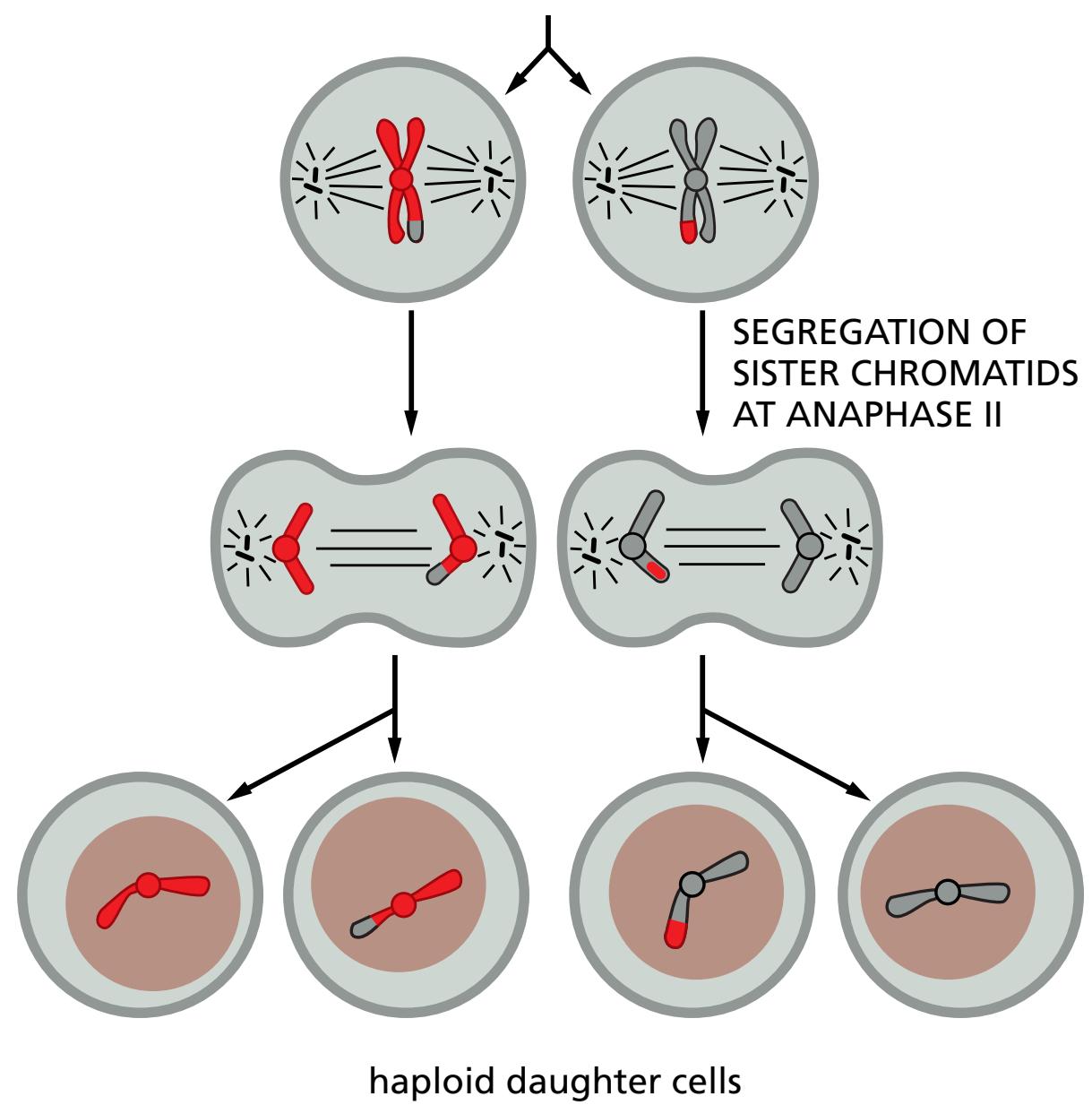
- Echange de **matériel génétique** entre **deux chromatides** de chromosomes homologues
- l'ADN se recombine aux **points de contact** (chiasmas)
- Après un seul crossing-over, on obtient **quatre chromatides différentes** dont 2 sont nouvelles

Crossing-over: rappel



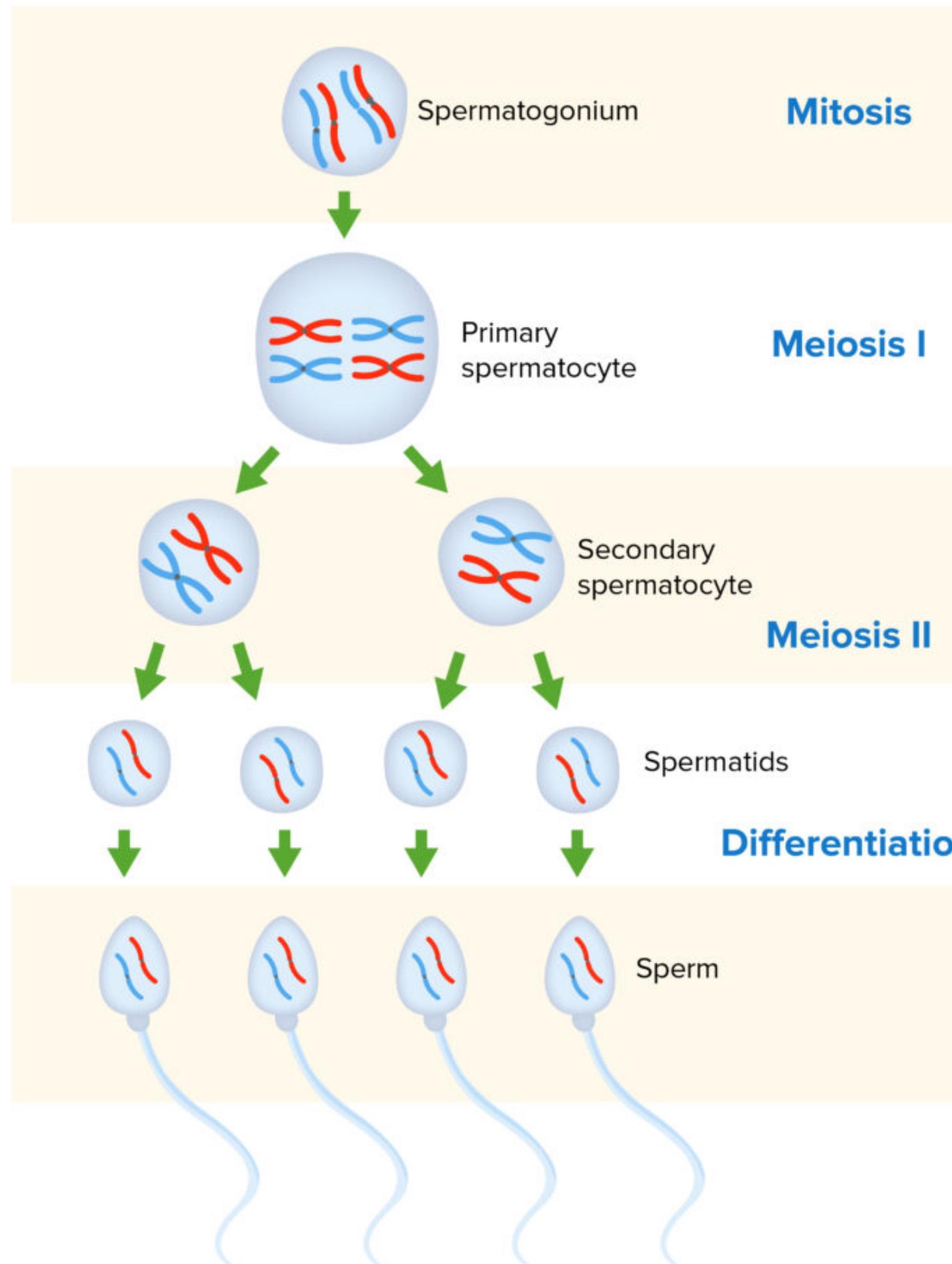
La méiose II

MEIOSIS II



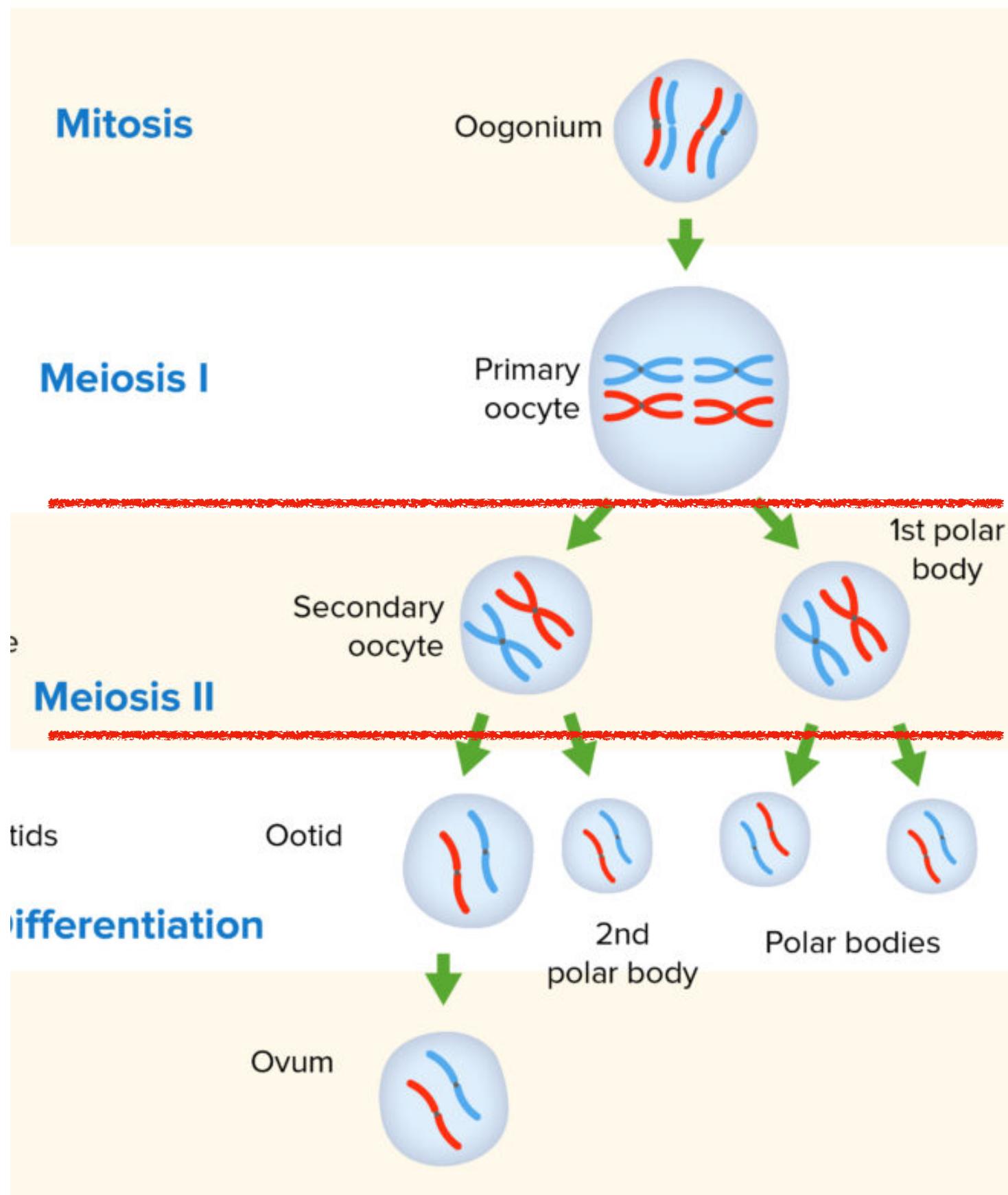
- **Ségrégation des chromatides soeurs** (similaire à la mitose)
 - Prophase II
 - Métaphase II
 - Anaphase II
 - Télophase II et cytokinèse II
- **4 cellules-filles génétiquement différentes** (grâce aux crossing-overs)

Gaméto-génèse mâle (humain)



- Lors de la **spermatogenèse**, les deux divisions méiotiques sont **continues** (sans pause entre méniose I et II) à partir de la **puberté**
- Chaque **spermatocyte** créé par division **mitotique** des **spermatogonies** produit **4 spermatozoïdes**

Gaméto-génèse femelle (humaine)



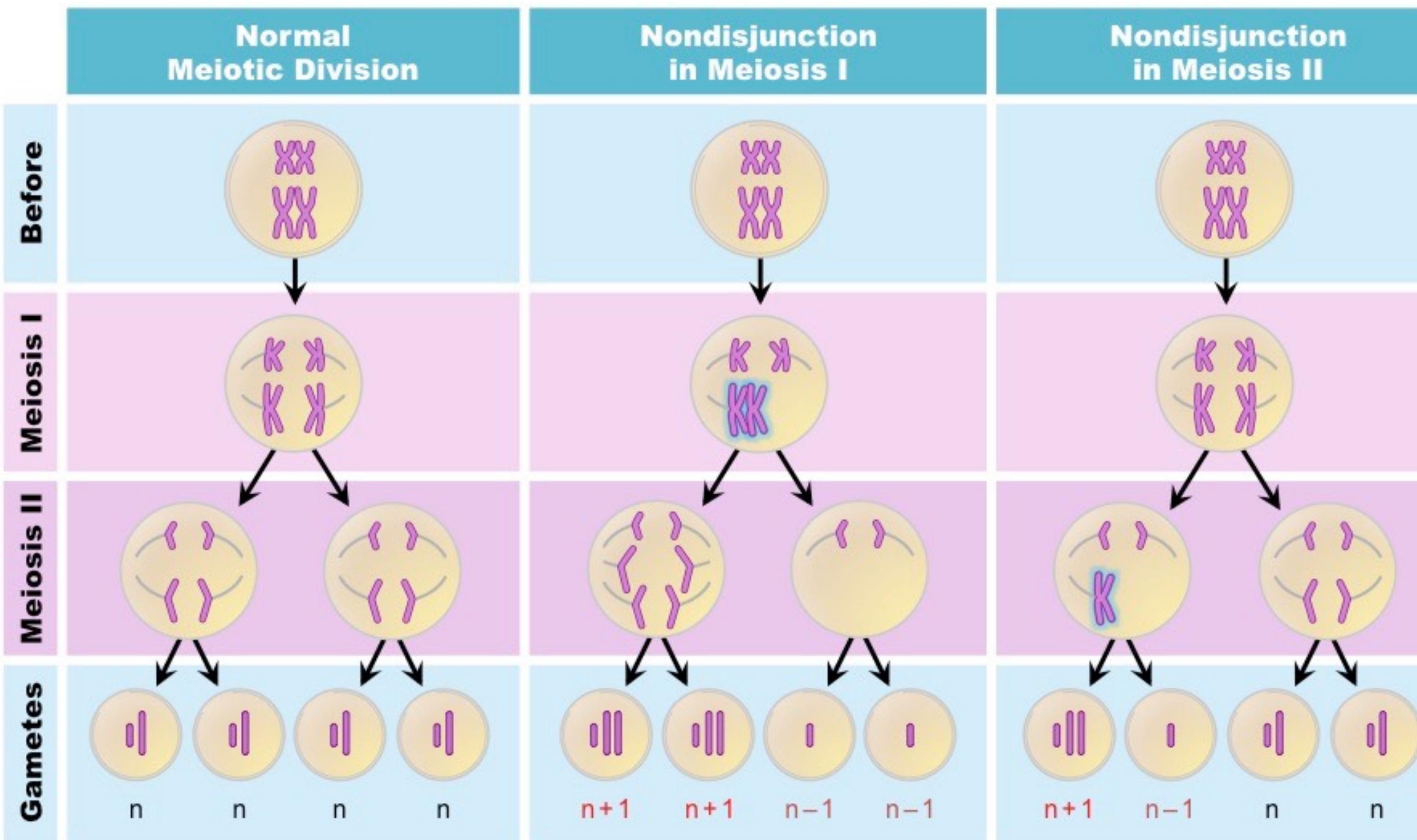
- Un **nombre défini d'ovocytes** (ovocytes) de premier ordre est produit pendant **l'embryogenèse**. In utero, le développement de ces ovocytes s'arrête en **prophase de méiose I**
- La **méiose I** est complétée lors de l'**ovulation** après la puberté. Elle résulte en un **ovocyte de second ordre** et un **premier corps polaire**
- La **méiose II** n'est complétée que lors de la **fécondation**. Elle résulte en la formation d'un **deuxième corps polaire** (éliminés ensuite)
- La méiose de chaque ovocyte ne produit **qu'un seul gamète** (ovule) fonctionnel et pas quatre

Recap: Méiose

Meiosis

**This material copyright © W. W. Norton and Company, Inc.,
unless otherwise stated. All rights reserved.**

Non-disjunction during meiosis



n = number of chromosomes

- **Séparation non-équitable** de chromosomes (méiose I) ou de chromatides (méiose II)
- Cela résulte en un nombre aberrant de chromosomes dans les gamètes (**aneuploïdie**)
- Lors de la fécondation, cela mène à des **trisomies** (3 chromosomes homologues) ou **monosomies** (1 chromosome).

Trisomie 21

- **Trisomie 21: Down Syndrome**, ~1/1000 naissance (Europe), espérance de vie ~60ans
- Les autres trisomies non rares et/ou non viables

Maternal Age (years)	Risk of Down Syndrome	Risk of Any Chromosomal Abnormality
20	1/1,667	1/526
25	1/1,200	1/476
30	1/952	1/385
35	1/378	1/192
40	1/106	1/66
45	1/30	1/21

Table 1: [Maternal Age vs Aneuploidy Risks](#)

Source: *New England Journal of Medicine*, 2004

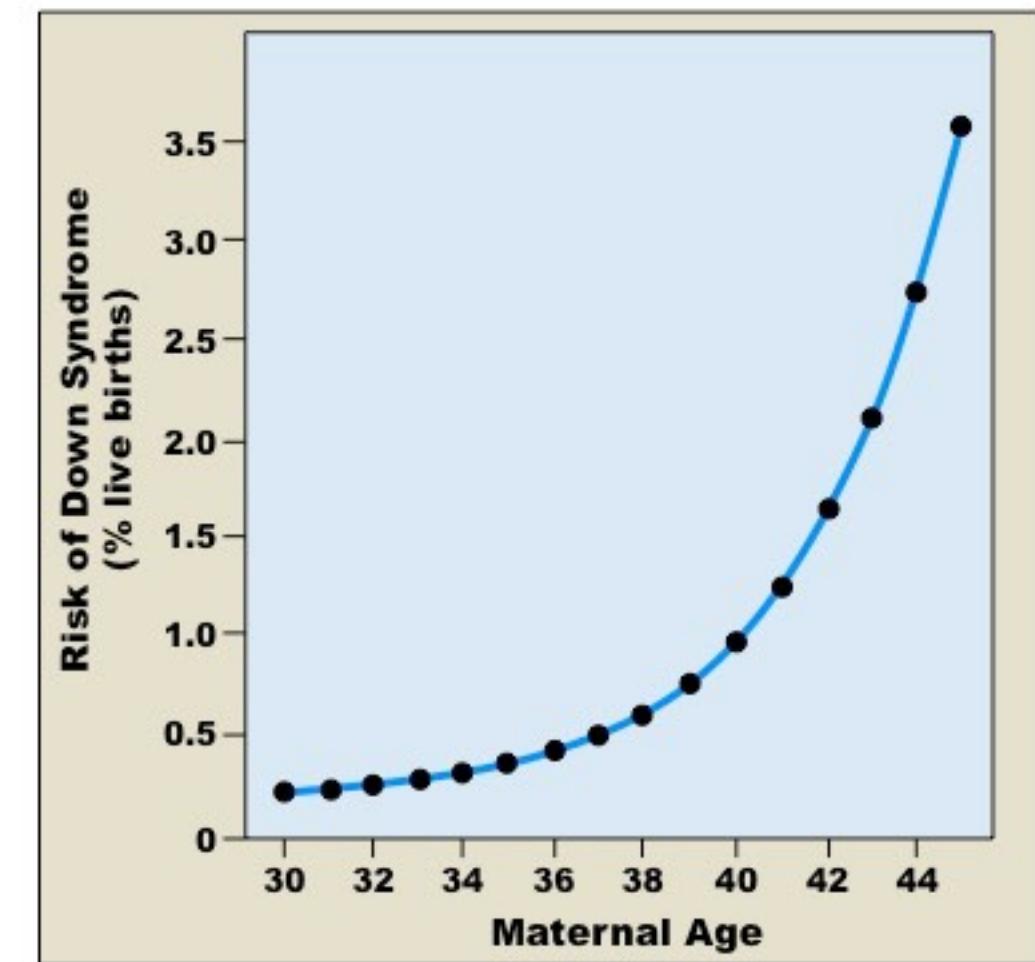


Figure 1: [Maternal Age vs Risk of Down Syndrome](#)

Source: *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1987

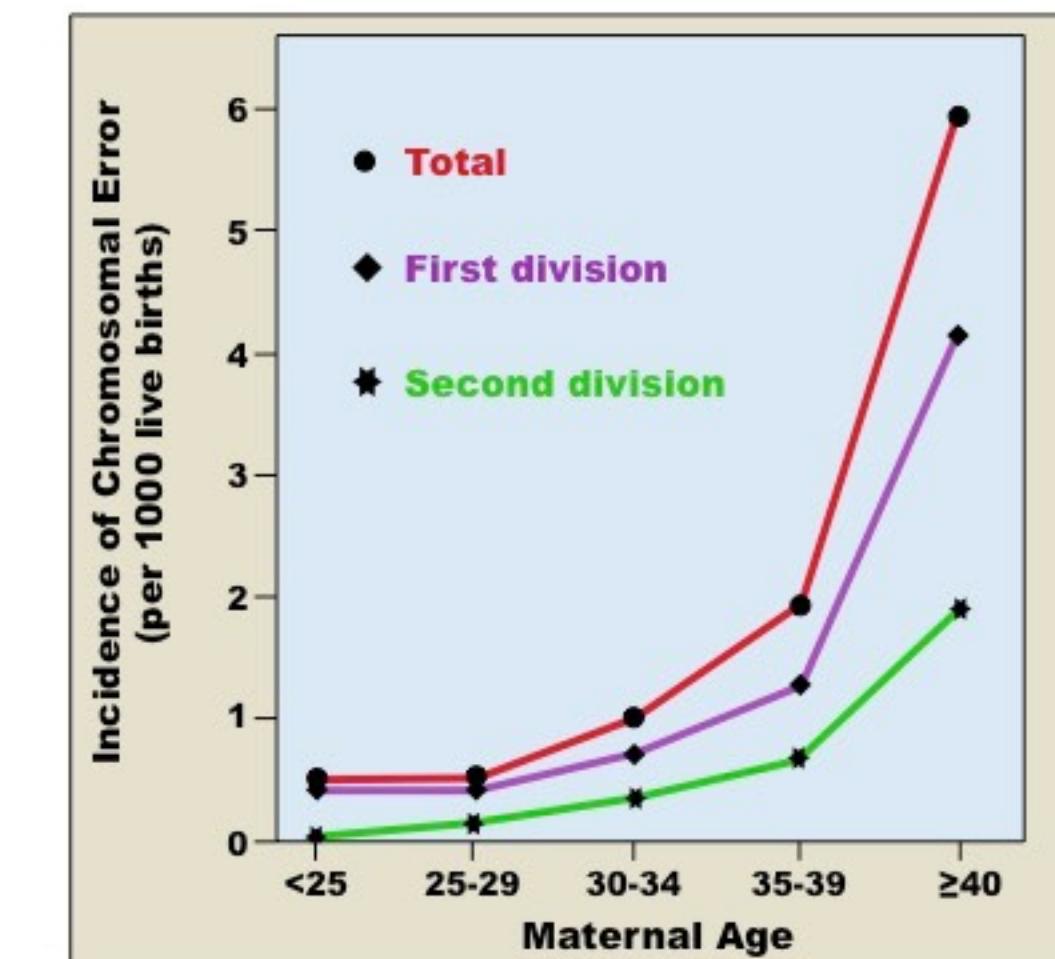


Figure 2: [Maternal Age vs Non-Disjunction Rates](#)

Source: *American Journal of Human Genetics*, 1996

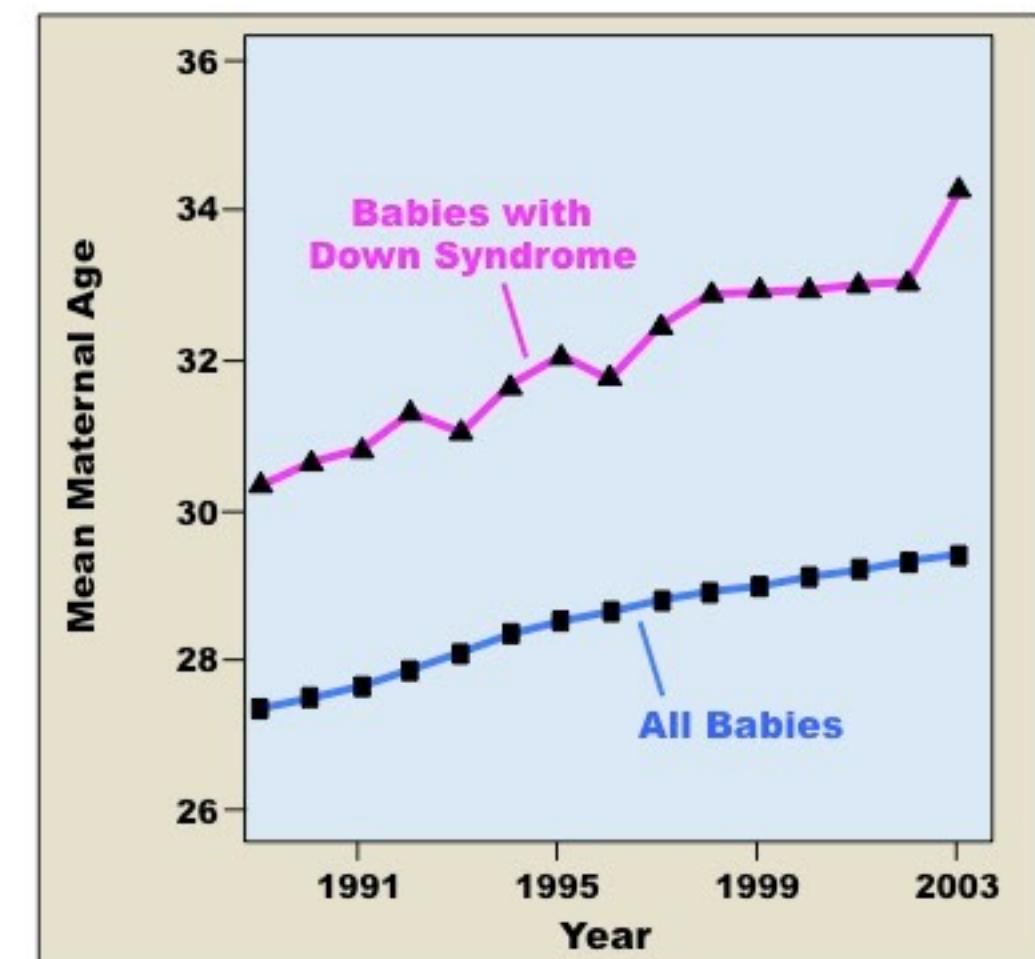
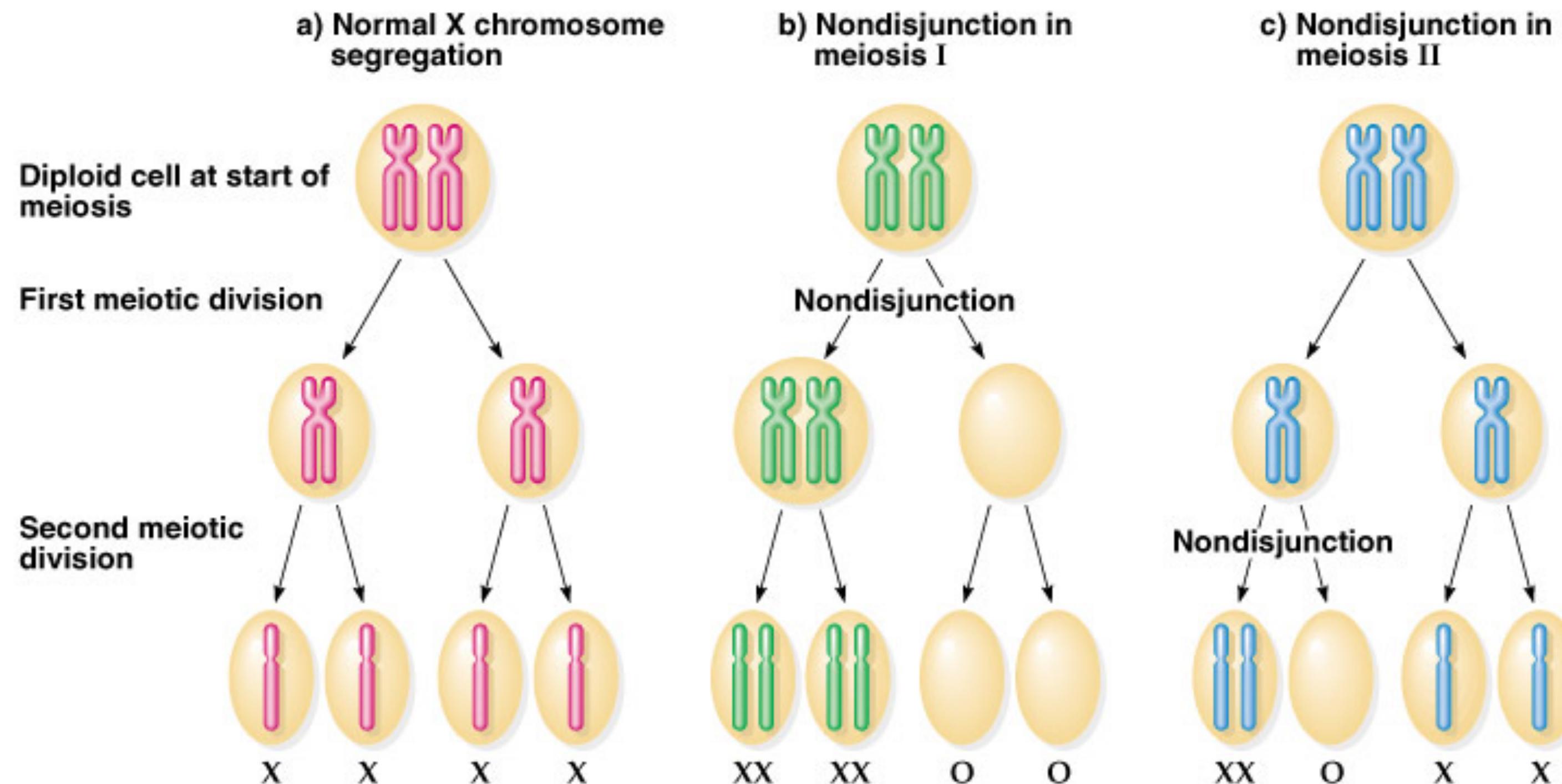


Figure 3: [Mean Maternal Age vs Down Syndrome](#)

Source: *National Down Syndrome Cytogenetic Register*

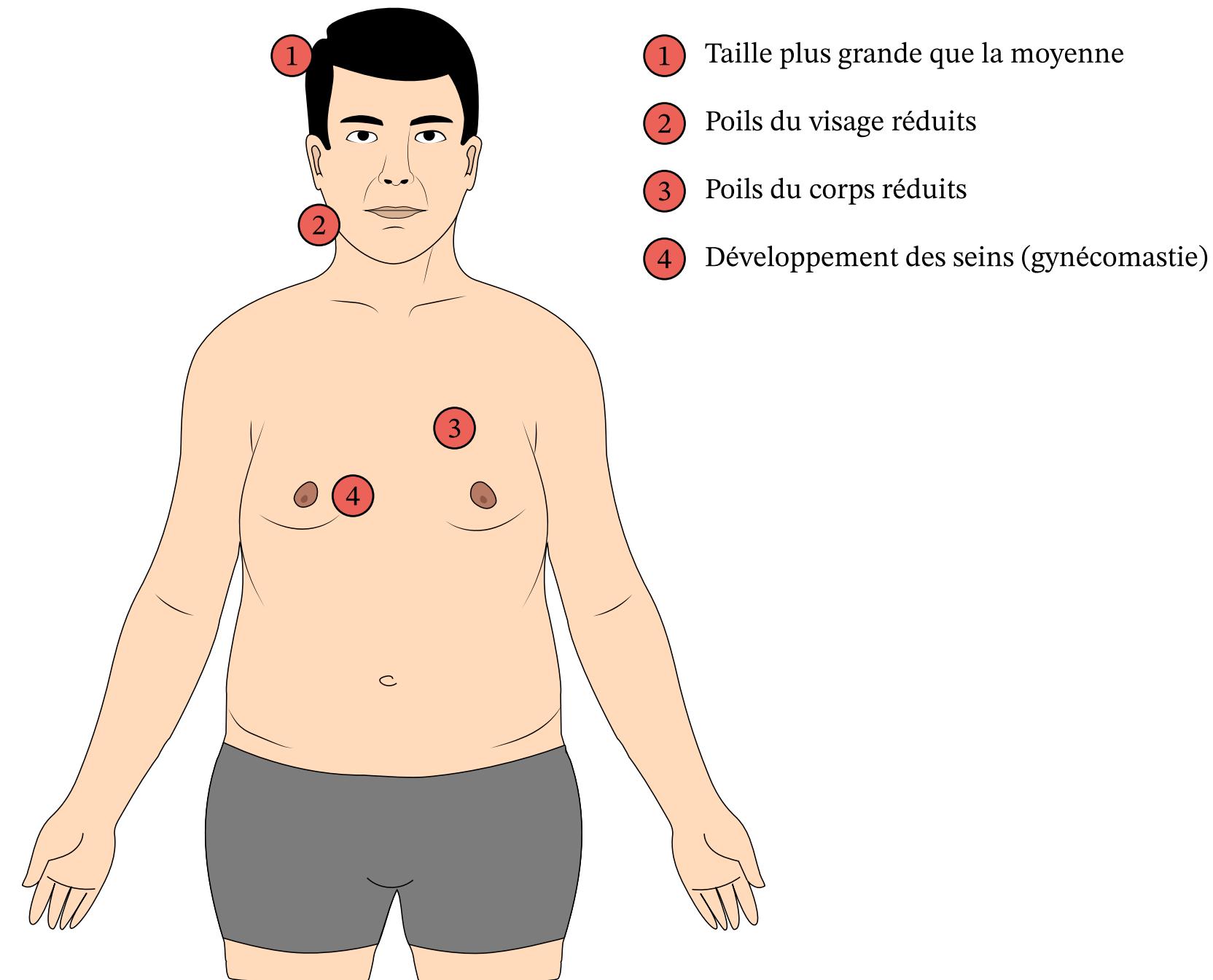
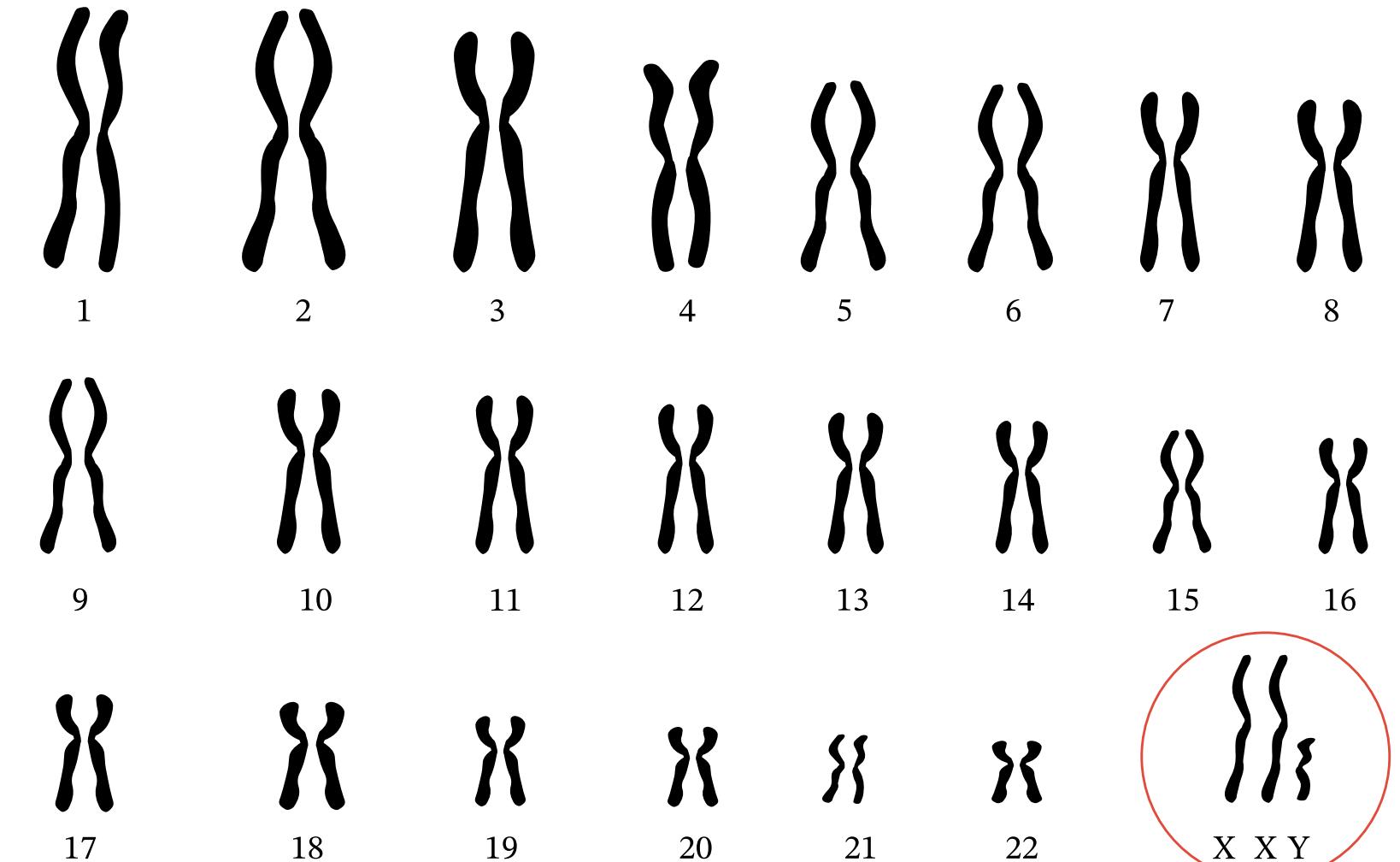
Non-disjunction du chromosome X



- **Trisomie XXX:** sexe féminin, phenotype normal, 2X inactivés, non-diagnostiquée
- **Trisomie XXY:** Klinefelter syndrome- sexe masculin, phenotype normal, quelques manifestations lors de la puberté, non-diagnostiquée
- **XO:** Turner syndrome
- **YO:** Pas de développement

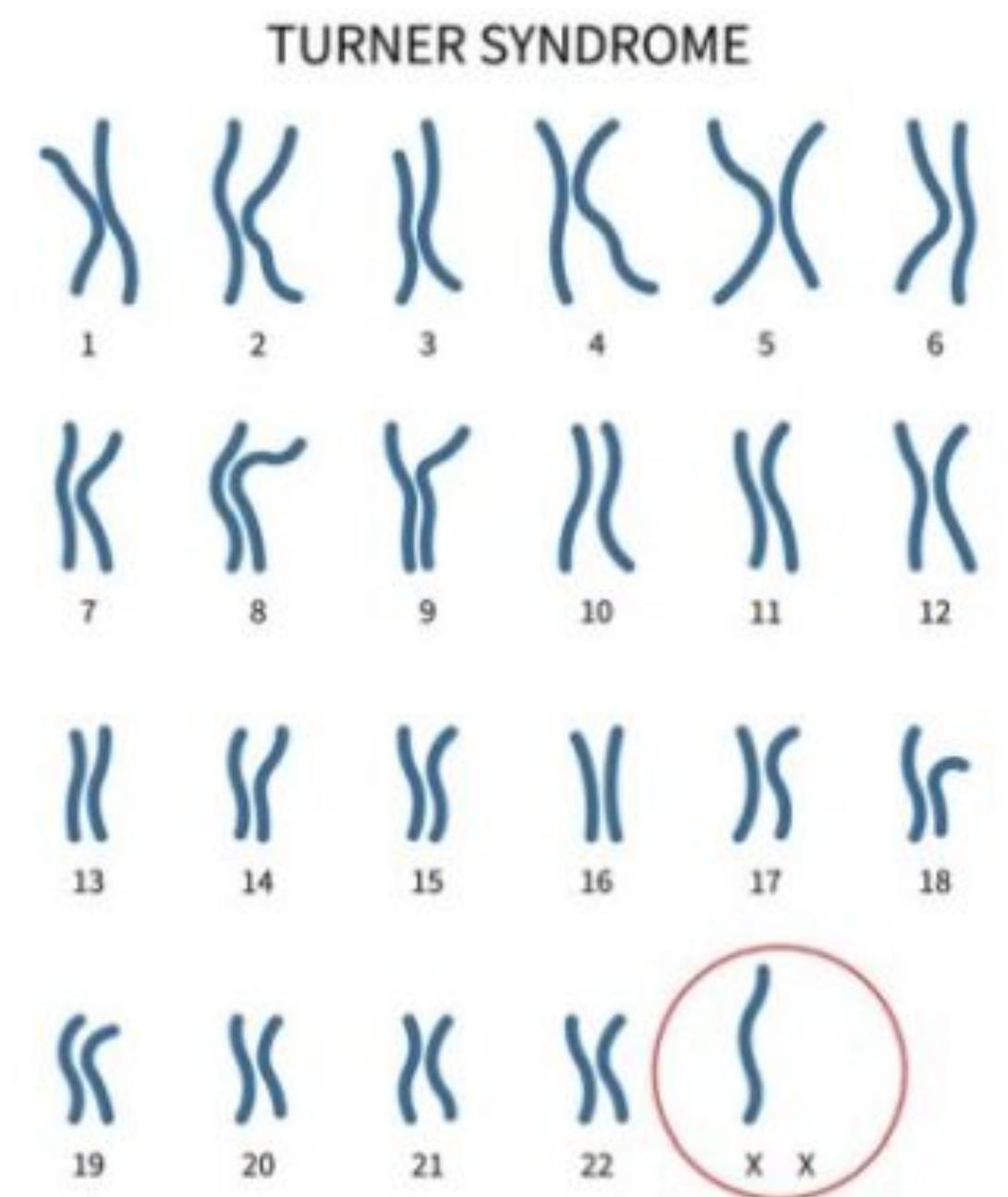
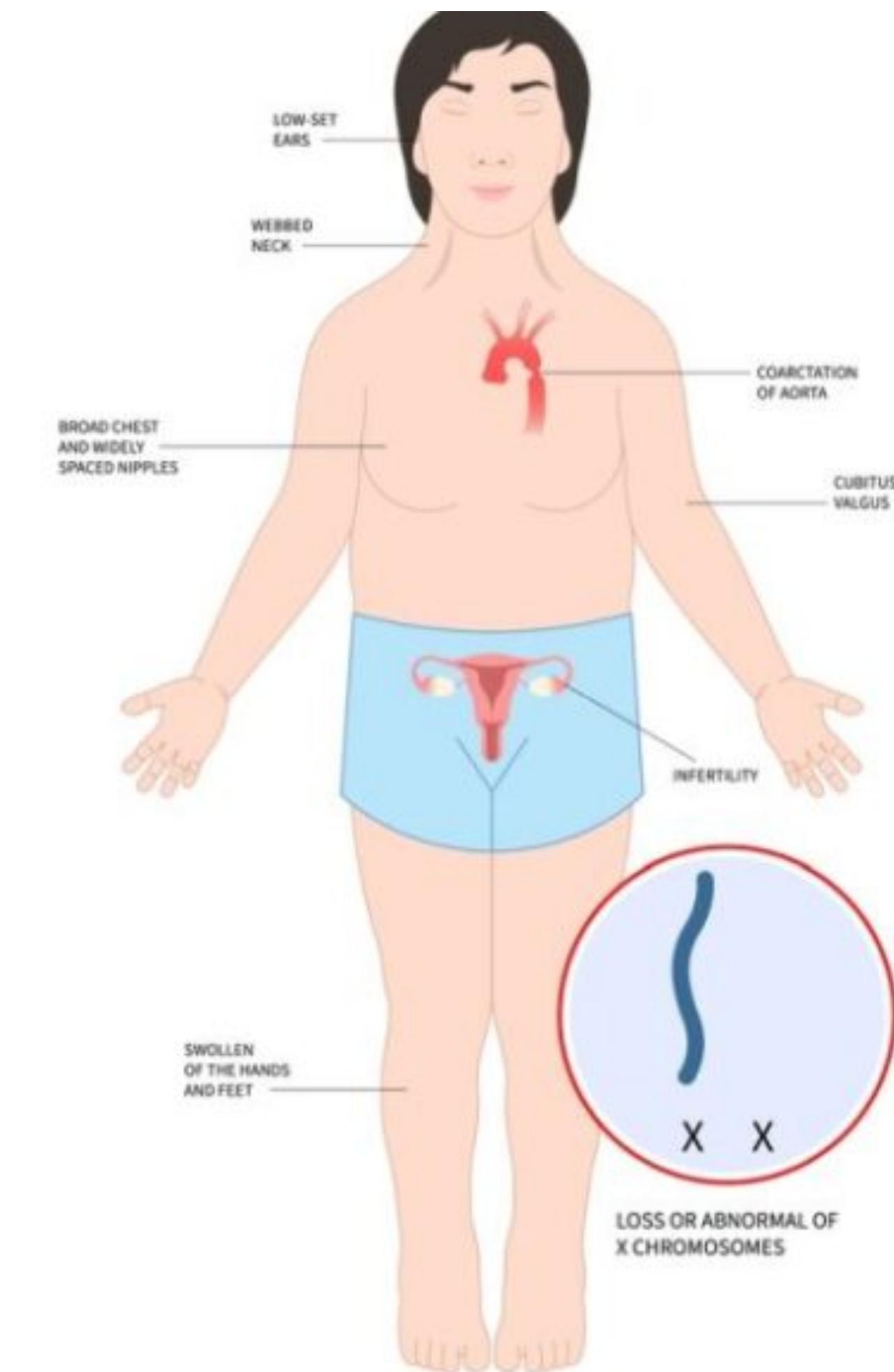
XXY - Syndrome de Klinefelter

- Sexe masculin
- 1/1000 naissances
- Symptômes variables: grande taille, testicules peu développés, présence de poitrine, capacité mentale diminuée, stérilité



XO - Syndrome de Turner

- Sexe féminin
- ~1/10 000 fécondations (la plupart des foetus meurent)
- 1/2500 naissances
- Symptômes variables: petite taille, poitrine peu développée, organes sexuels immatures, absence de signes de puberté, problèmes cardiaques, stérilité
- Traitement: hormones de croissance, oestrogènes



Distribuer les chromosomes correctement

= Point de **contrôle du fuseau mitotique**

- Pendant la **métaphase**, avant que l'anaphase ne commence
- Vérification que toutes les paires de chromatides soeurs sont **attachées au fuseau mitotique** et alignées sur la plaque métaphasique
 - ➡ Les kinétochores mal attachés génèrent un signal qui empêche la progression de la mitose
 - ➡ Si le point de contrôle est défectueux, des chromosomes peuvent être mal répartis à l'anaphase et générer des cellules aneuploïdes
- Vérification que la **force de tension** appliquée est égale de chaque côté et suffisante pour pouvoir séparer les chromatides soeurs

Le contrôle du cycle et de la croissance cellulaire

- Un oeuf fertilisé de souris ou d'humain a approximativement la même taille ... ils produisent pourtant des animaux de taille très différente
- Quels sont les **facteurs responsables** de ces différences de taille?
- La **taille** d'un organe ou organisme dépend du **nombre de cellules** et de leur **taille**
- Le **nombre de cellules** dépend du nombre de **division et mort cellulaires**
 - ➔ La **taille** d'un organe ou organisme dépend donc de la **croissance cellulaire** (taille des cellules), de la **division cellulaire** et de la **mort cellulaire**
 - ➔ Ces trois facteurs sont **très précisément régulés** par des programmes intra- et extra- cellulaires

Le contrôle du cycle et de la croissance cellulaire

- Les **molécules extracellulaires** qui régulent la croissance, division et survie cellulaires sont en général soit des protéines sécrétées, soit des protéines liées à la surface cellulaire, soit des composants de la matrice extracellulaire. Elles peuvent être divisées en 3 classes:
 1. Les **mitogènes**, qui stimulent la croissance cellulaire (activent G₁/S-Cdk qui relâchent les contrôles négatifs intracellulaires)
 2. Les **facteurs de croissance**, qui stimulent la croissance (augmente la masse cellulaire) en promouvant la synthèse de protéines et autres macromolécules, et en bloquant leur dégradation
 3. Les **facteurs de survie**, qui promeuvent la survie cellulaire en bloquant la mort cellulaire programmée (apoptose)

Les mitogènes

- Les organismes **unicellulaires** ont tendance à se diviser le plus rapidement possible, en fonction des **nutriments** disponibles
- Chez les organismes **multicellulaires**, la division ne se passe que quand de **nouvelles cellules** sont nécessaires —> pour proliférer les cellules ont besoin de recevoir des signaux externes, sous forme de **mitogènes** (>50 chez les animaux), qui proviennent d'autres cellules, souvent voisines.
- Un des premiers mitogènes identifié est le **platelet-derived growth factor** (PDGF)
 - ▶ observation que les **fibroblastes** en culture cellulaires prolifèrent en présence de **sérum** (on laisse le sang coaguler et on collecte le liquide) mais pas de **plasma** (on enlève les cellules du sang)
 - ▶ Lors de la coagulation, les **plaquettes** du sang relâchent le contenu de leur vésicules - celles-ci contiennent un mitogène, PDGF

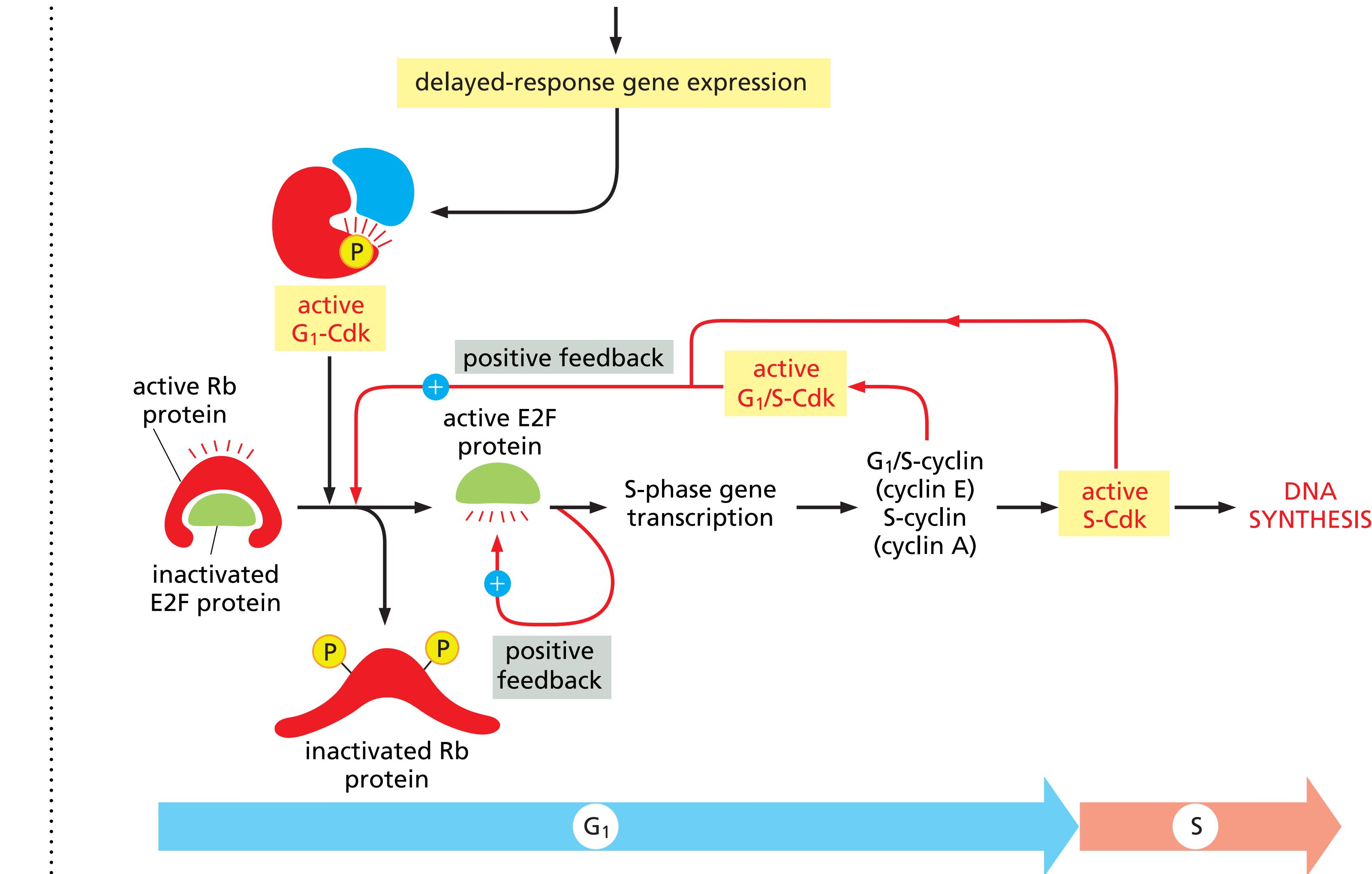
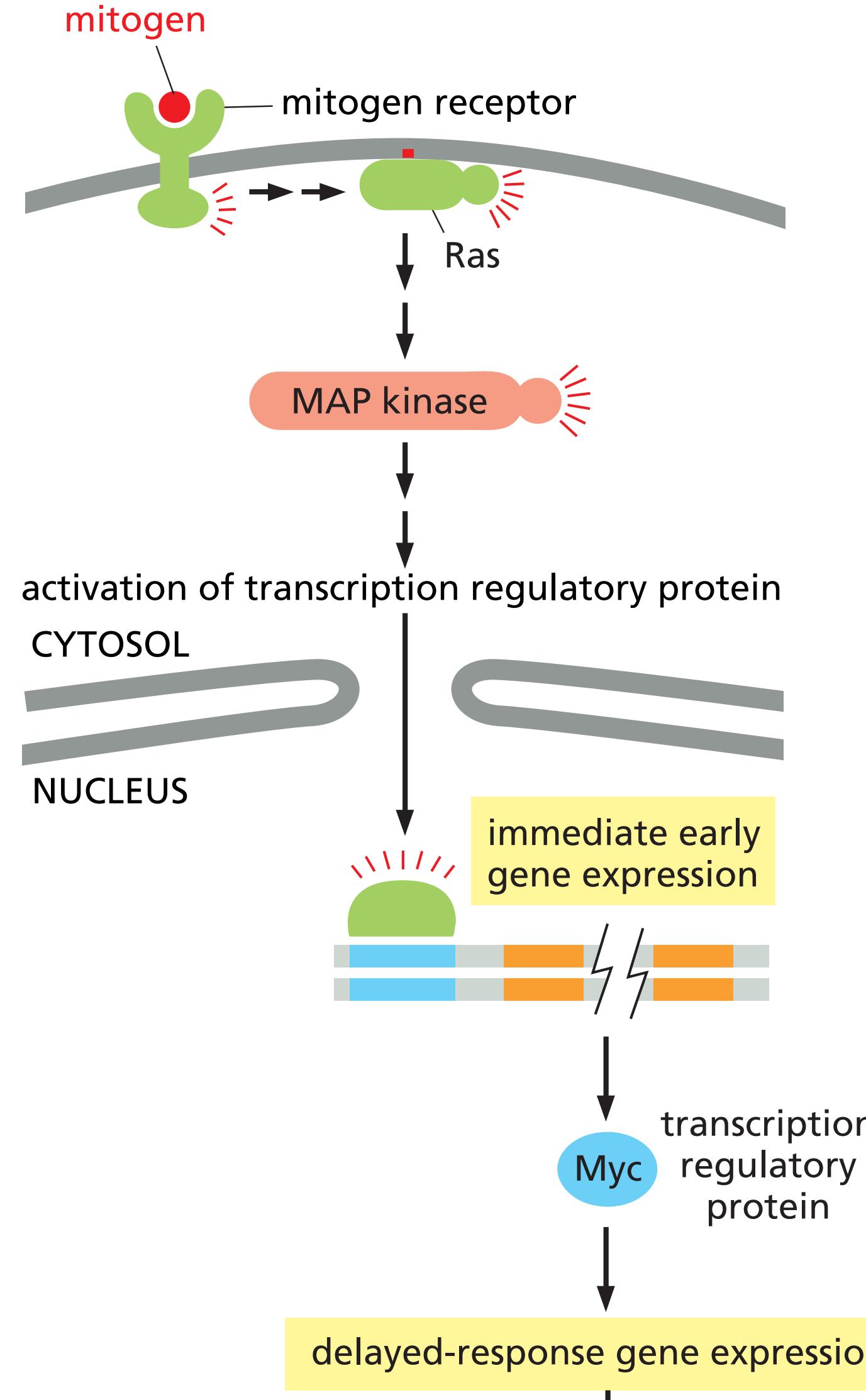
L'état de non-division ou G₀

- Sans signal de mitogène, l'inhibition par Cdk en G₁ est maintenue et la progression du cycle est **bloquée**
- Dans certains cas, les cellules “sortent” du cycle cellulaire pour rejoindre un état de **non-division ou G₀**
- C'est le cas de la **plupart des cellules** de notre corps mais les mécanismes moléculaires varient en fonction du type cellulaire
 - ▶ les **neurones** et **cellules musculaire squelettiques** sont en **terminally differentiated G₀**; tout leur contrôle du cycle cellulaire est désassemblé, et l'expression des gènes Cdk ou cyclines est off de manière **permanente**
 - ▶ certains types cellulaires sortent du cycle cellulaire de manière **transiente**. Les cellules de foie, par exemple, sont en G₀ mais peuvent se diviser si le foie est endommagé
 - ▶ certains types cellulaires comme les **fibroblastes** ou certains **lymphocytes** entrent et sortent du cycle cellulaire de **manière répétée**

Les mitogènes stimulent G₁-Cdk et G₁-S-Cdk

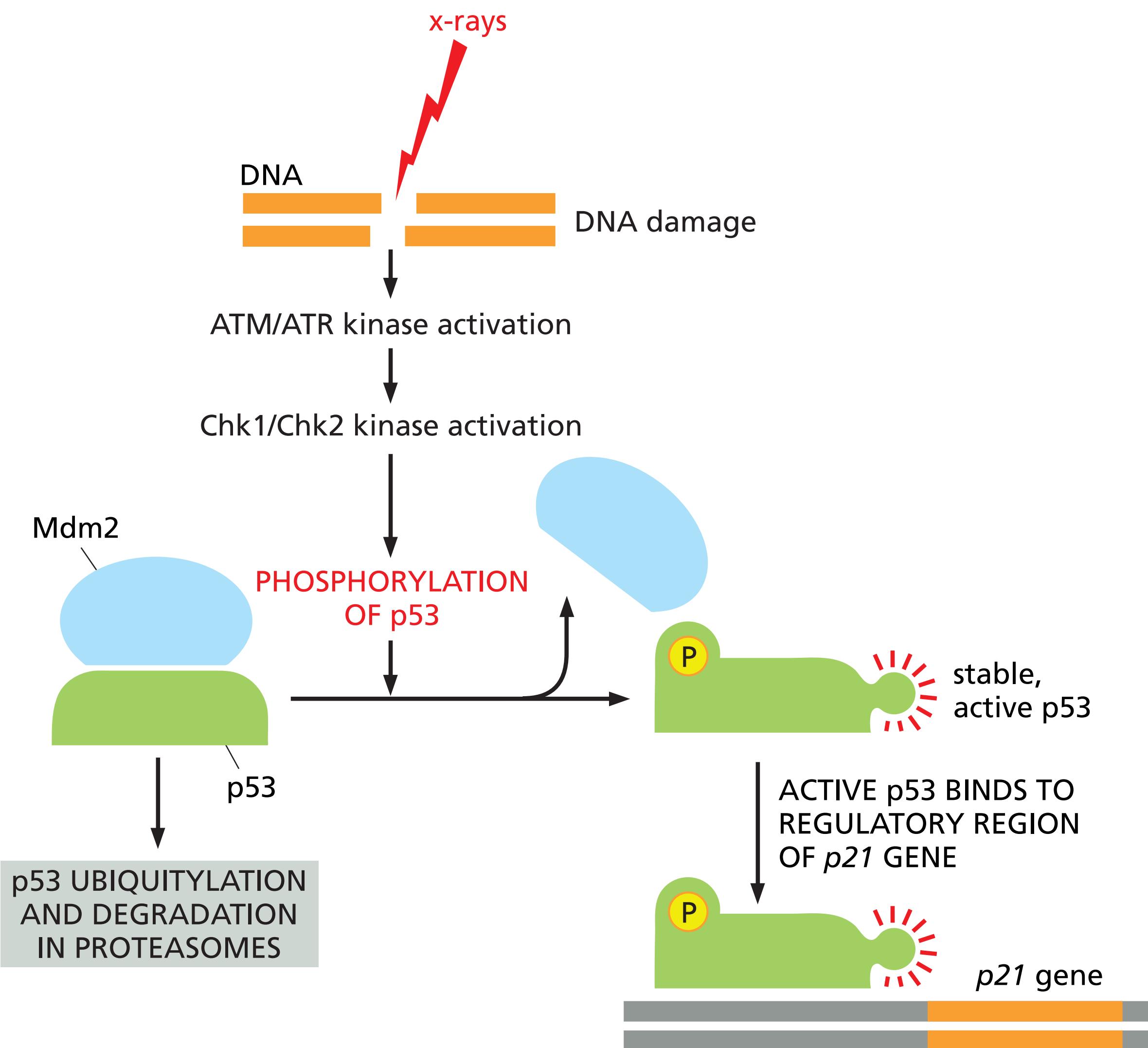
- De nombreux mécanismes bloquent l'activité **Cdk** - contrôle du cycle cellulaire
- Les mitogènes relâchent ces freins pour entrer dans un **nouveau cycle cellulaire**
- Les mitogènes interagissent avec des **récepteurs de surface** pour activer des **voies de signalisation**
 - ▶ une voie de signalisation très connue passe par l'activation de la **GTPase Ras**, qui active la cascade mitogen-activated protein kinase (**MAP kinase**), ce qui induit la production de **Myc** qui promeut l'entrée dans un nouveau cycle cellulaire.
 - ▶ les complexes **G1-Cdk** activent les protéines **E2F** qui lient des séquences d'ADN et assurent la production des **protéines requises pour avancer dans le cycle cellulaire**
 - ▶ ces contrôles transcriptionnels incluent des **feedback loops** qui assurent que le cycle cellulaire **soit complet et irreversible**

Les mitogènes stimulent G₁-Cdk et G₁-S-Cdk



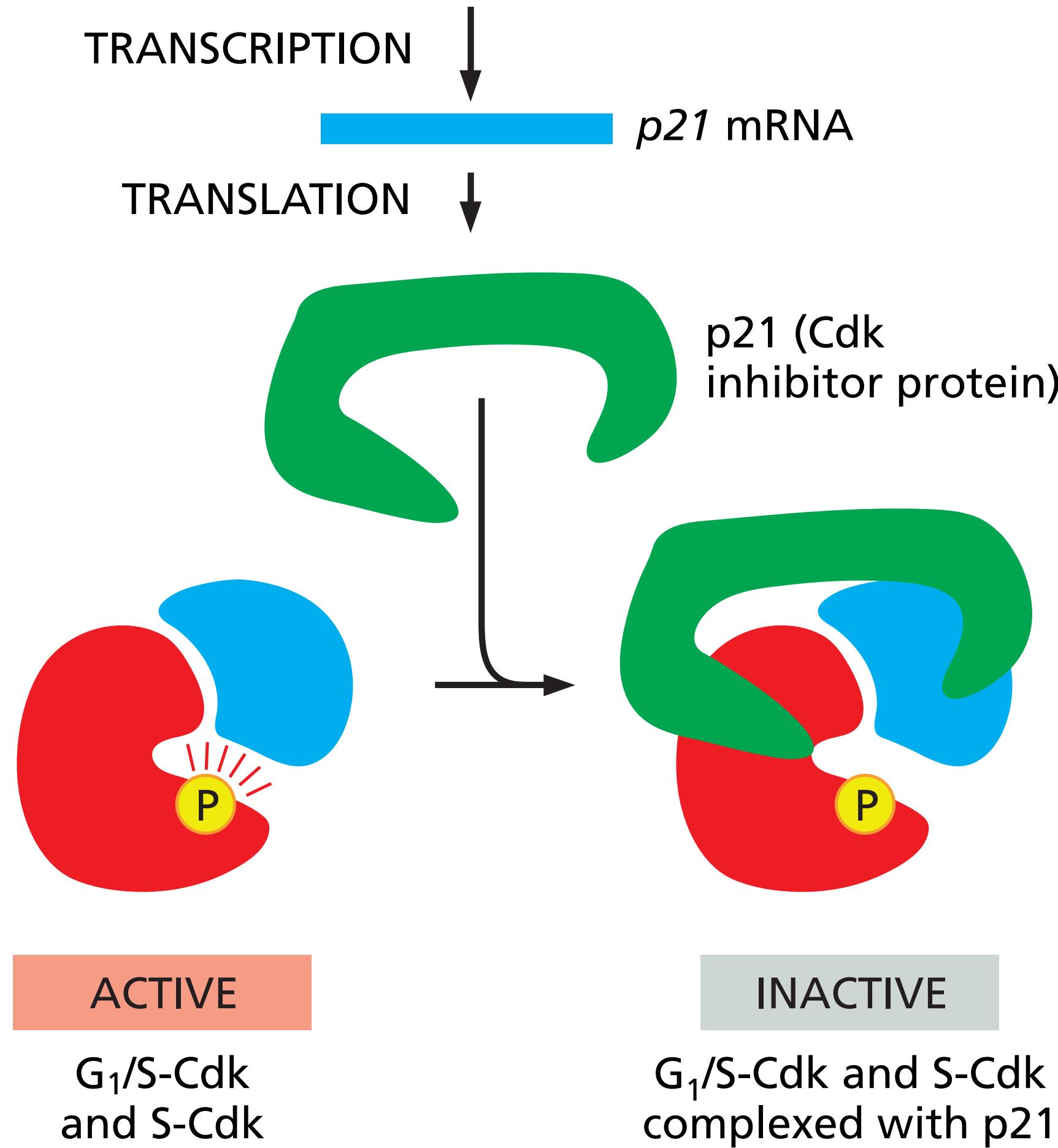
- Le membre central de la famille des protéines **Rb** a été identifié car sa perte de fonction mène à la prolifération excessive de cellules de la rétine - cancers de l'œil (retinoblastomes) chez l'enfant.

Les dommages à l'ADN bloquent le cycle cellulaire



- Le cycle cellulaire est aussi contrôlé par des signaux **intracellulaires**
- Un des plus importants est les **dommages à l'ADN**
- Les dommages à l'ADN activent une **cascade de signalisation** qui mène à la phosphorylation de **p53**
- p53 **bloque** l'entrée dans le **cycle cellulaire**
- Quand il n'y a pas de dommages à l'ADN, p53 est **ubiquitinylé et dégradé**

Les dommages à l'ADN bloquent le cycle cellulaire



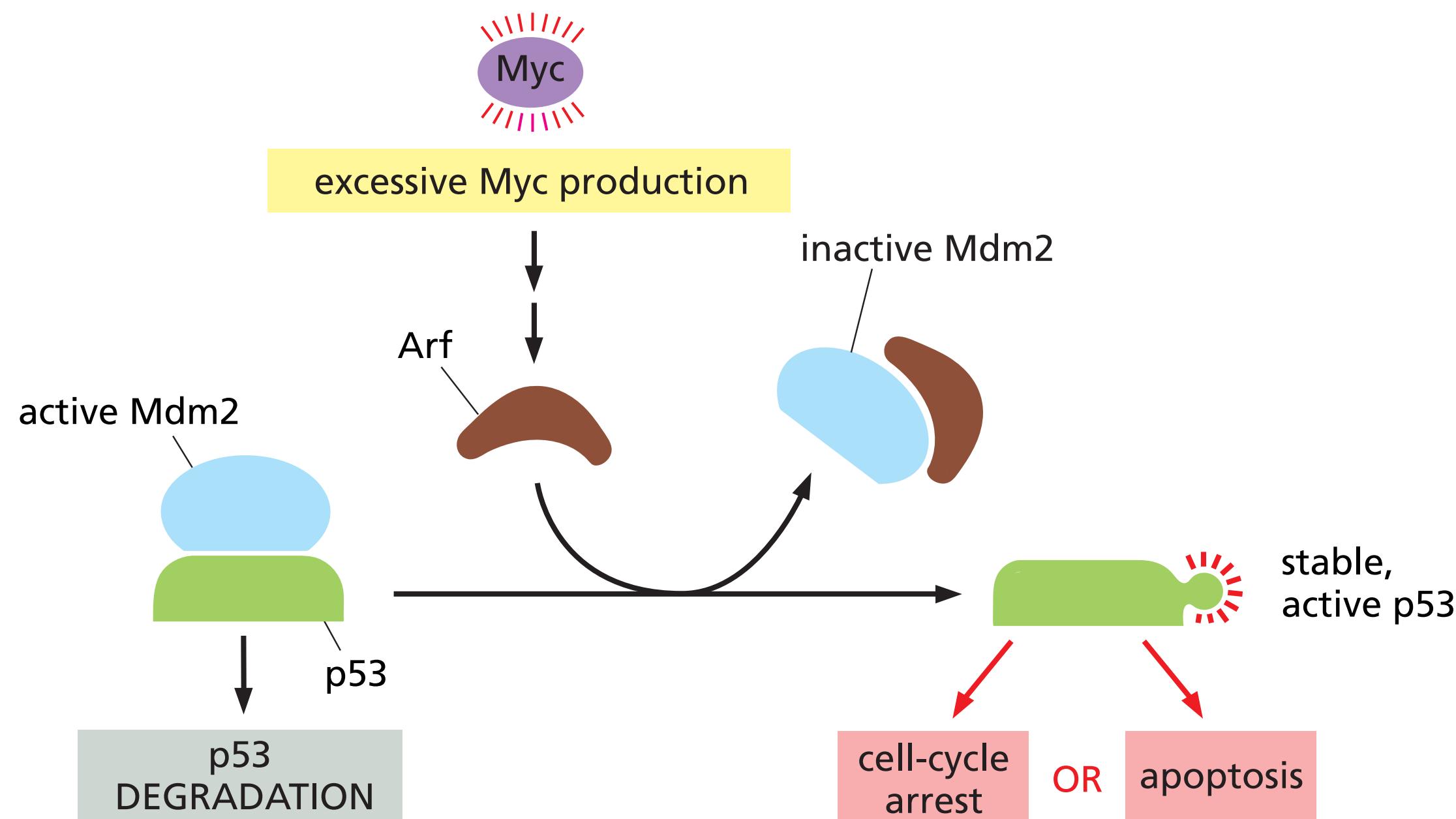
- Dans plus de la **moitié des cancers**, on détecte des mutations dans **p53**
- La perte de p53 permet aux cellules cancéreuses d'**accumuler des mutations**
- Si une cellule ne peut pas **réparer son ADN**, elle commet un suicide cellulaire ou **apoptose**

Combien de fois une cellule peut-elle se diviser?

- La plupart des cellules ont un **nombre de division limité**
- Les **fibroblastes**, par exemple, se divisent 25-50x et entrent ensuite dans un état de **sénescence réplicative**
- Ceci dépend des **télomères** (structure aux extrémités des chromosomes). Ces structures d'ADN ne sont pas répliquées comme le reste des chromosomes et requièrent une télomérase
- De nombreuses **cellules somatiques** ne produisent pas de **télomérase** et leur télomères se **raccourcissent** donc à chaque division
- Ceci est détecté comme un **dommage à l'ADN** qui active **p53**
- Les **cellules de rongeurs** produisent de la **télomérase**
- Les cellules **cancéreuses** ont souvent l'habileté de **produire leur télomérase**, ce qui contribue à leur **prolifération**

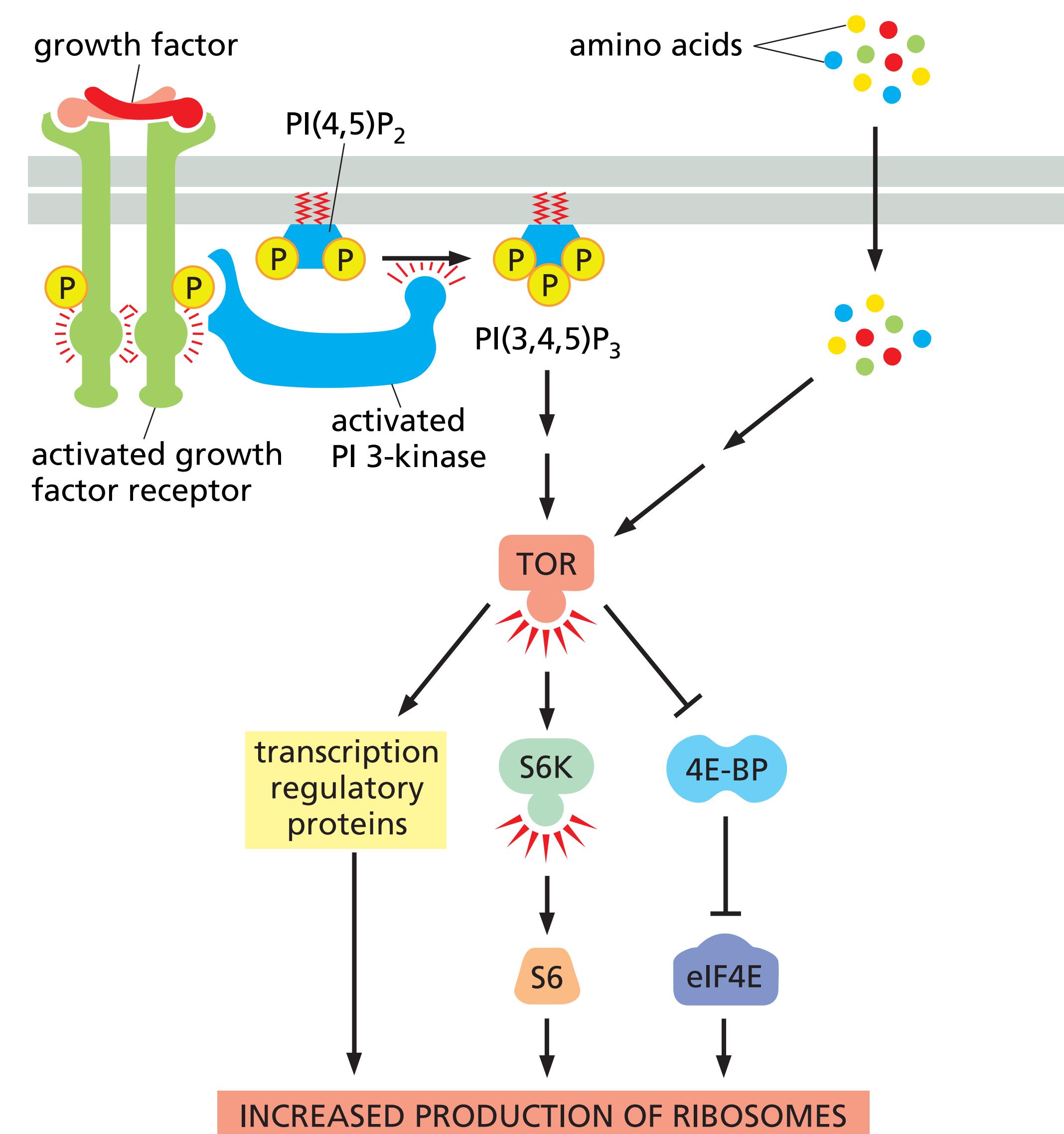
Prolifération anormale et cancer

- Beaucoup des composants décrits dans ce cours ont été identifiés comme **gènes promoteurs de cancers** car leur mutation **contribue au développement de cancers**
- De manière surprenante, lorsque **Ras ou Myc est hyperactif**, cela ne mène pas à une **surprolifération** mais à son **contraire**
- Les cellules peuvent détecter une **stimulation excessive de mitogène**, ce qui mène à l'**arrêt du cycle cellulaire** ou à l'**apoptose**



Croissance cellulaire

- Les cellules ont aussi besoin de **grandir**
- Les **facteurs de croissance extracellulaires** se lient aussi à des **récepteurs de surface** et activent des **voies de signalisation**
- Celles-ci mènent à l'**accumulation de protéines** et autres **macromolécules** (augmentation de la **synthèse**, diminution de la **dégradation**)
- Celle-ci augmentent aussi la **production d'ATP** et **l'internalisation de nutriments**
- La plus connue implique l'enzyme phosphoinositide 3-kinase (**PI 3-kinase**) qui mène à l'activation de la kinase **TOR**



Recap: le cycle cellulaire

Belle journée!