

# Chapitre 10

# Introduction au cycle cellulaire

Dr Laurent PELLETIER

# Plan du cours

- Introduction
- Les phases du cycle cellulaire
- Régulation par les cyclines, les CDK et les CKi
- La transition G1/S

# Objectifs pédagogiques du cours

- La prolifération, de la conception à la mort
- Nécessaire
- Contrôlée

# Introduction

## Implications physiologiques de la prolifération

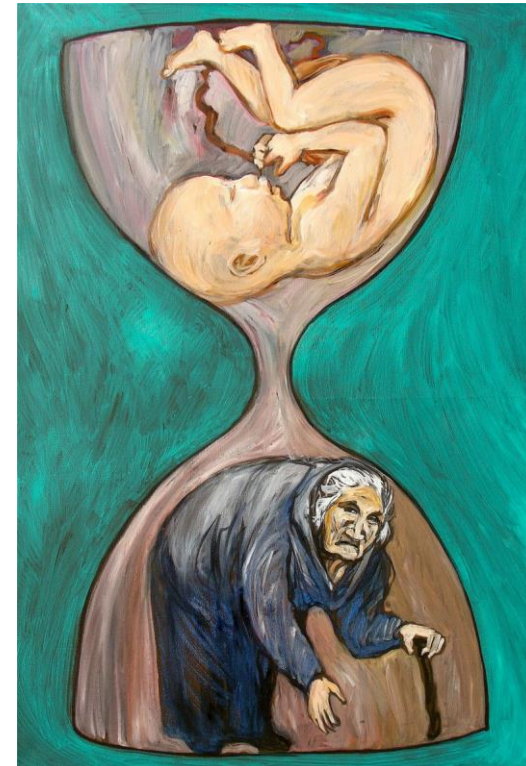
### Développement :

- Passage de 1 à environ  $1.10^{13}$ - $1.10^{14}$  cellules



### Adulte :

### Renouvellement



# Introduction

- L'homéostasie : capacité d'un système à maintenir l'équilibre de son milieu intérieur, quelles que soient les contraintes externes.
- S'applique au nombre et à la densité de cellules qui sont maintenus autour d'une valeur bénéfique, grâce à un processus de régulation.
- Concernant la densité cellulaire, 2 mécanismes majeurs y contribuent : prolifération et mort cellulaire.
- Ces deux phénomènes prennent place naturellement tout au long de la vie d'un individu.



# Introduction

## Renouvellement cellulaire chez l'adulte

- La plupart des cellules de l'organisme ont une durée de vie bien inférieure à celle de l'individu.
- L'homéostasie implique donc un renouvellement des cellules.
- La vitesse de renouvellement est inversement proportionnelle à la durée de vie des cellules
  - Tous les 5 jours pour l'épithélium intestinal
  - Tous les 6 mois pour l'épithélium pulmonaire
  - Hématies : Homme adulte, 65 kg, 5-6L sang,  $5 \cdot 10^6$  hématies/uL. Durée de vie hématies=120j. Soit une production de plus de  $100 \cdot 10^6$  hématies/minute !
- Certaines cellules ne peuvent se diviser (hématies, cellules musculaires, la plupart des neurones). Le renouvellement est donc assuré par une population spécialisée, les cellules souches.

cell type	turnover time
small intestine epithelium	2-4 days
stomach	2-9 days
blood Neutrophils	1-5 days
white blood cells Eosinophils	2-5 days
gastrointestinal colon crypt cells	3-4 days
cervix	6 days
lungs alveoli	8 days
tongue taste buds (rat)	10 days
platelets	10 days
bone osteoclasts	2 weeks
intestine Paneth cells	20 days
skin epidermis cells	10-30 days
pancreas beta cells (rat)	20-50 days
blood B cells (mouse)	4-7 weeks
trachea	1-2 months
hematopoietic stem cells	2 months
sperm (male gametes)	2 months
bone osteoblasts	3 months
red blood cells	4 months
liver hepatocyte cells	0.5-1 year
fat cells	8 years
cardiomyocytes	0.5-10% per year
central nervous system	life time
skeleton	10% per year
lens cells	life time
oocytes (female gametes)	life time

# Introduction

L'altération d'un des deux mécanismes de régulation (prolifération ou mort), par défaut ou par excès, conduit à des désordres

Cancer,  
Arthrite rhumatoïde  
(fibroblastes synoviaux)

Hypochondroplasie,  
Atrophie cérébelleuse



Prolifération

# Introduction

La prolifération, fruit d'une division

Toute cellule naît d'une cellule préexistante (cellule mère / cellule fille).

La cellule mère subit un cycle de croissance (augmentation de la masse cellulaire) et un cycle de division

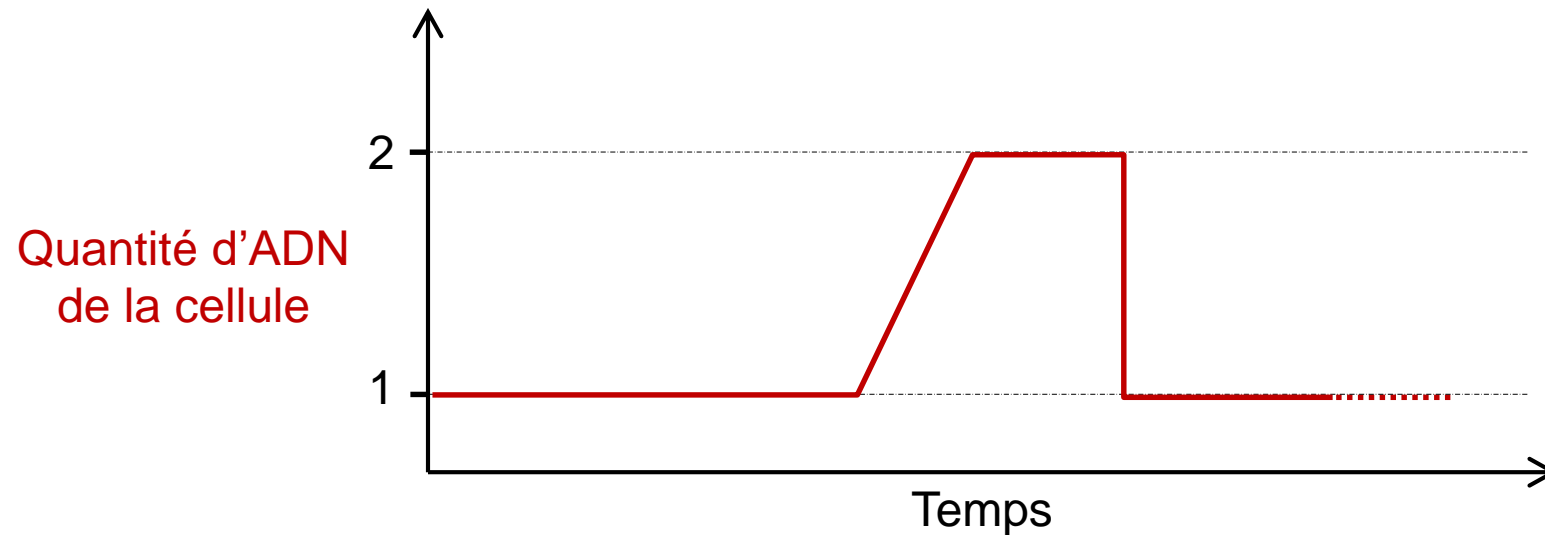
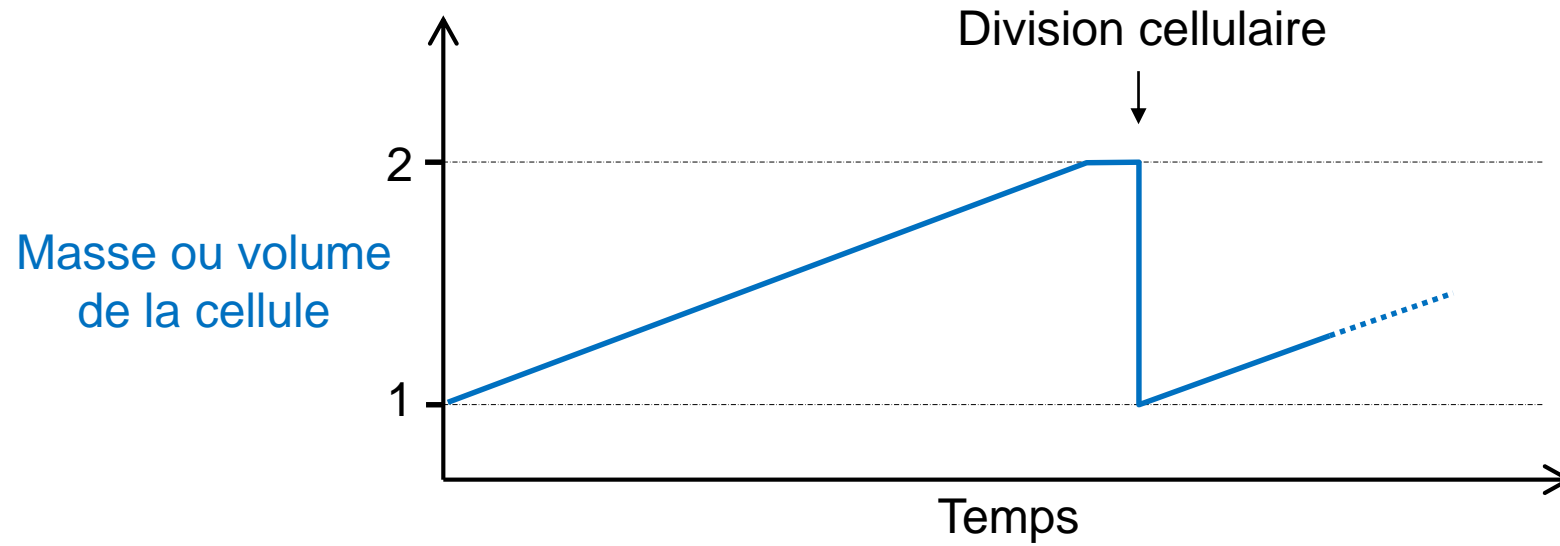
Le matériel cellulaire doit être doublé (synthèse) avant toute division (ADN, protéines, membranes, organites...)

Dans la plupart des cas : les 2 cellules filles sont identiques (et identiques à la cellule mère)

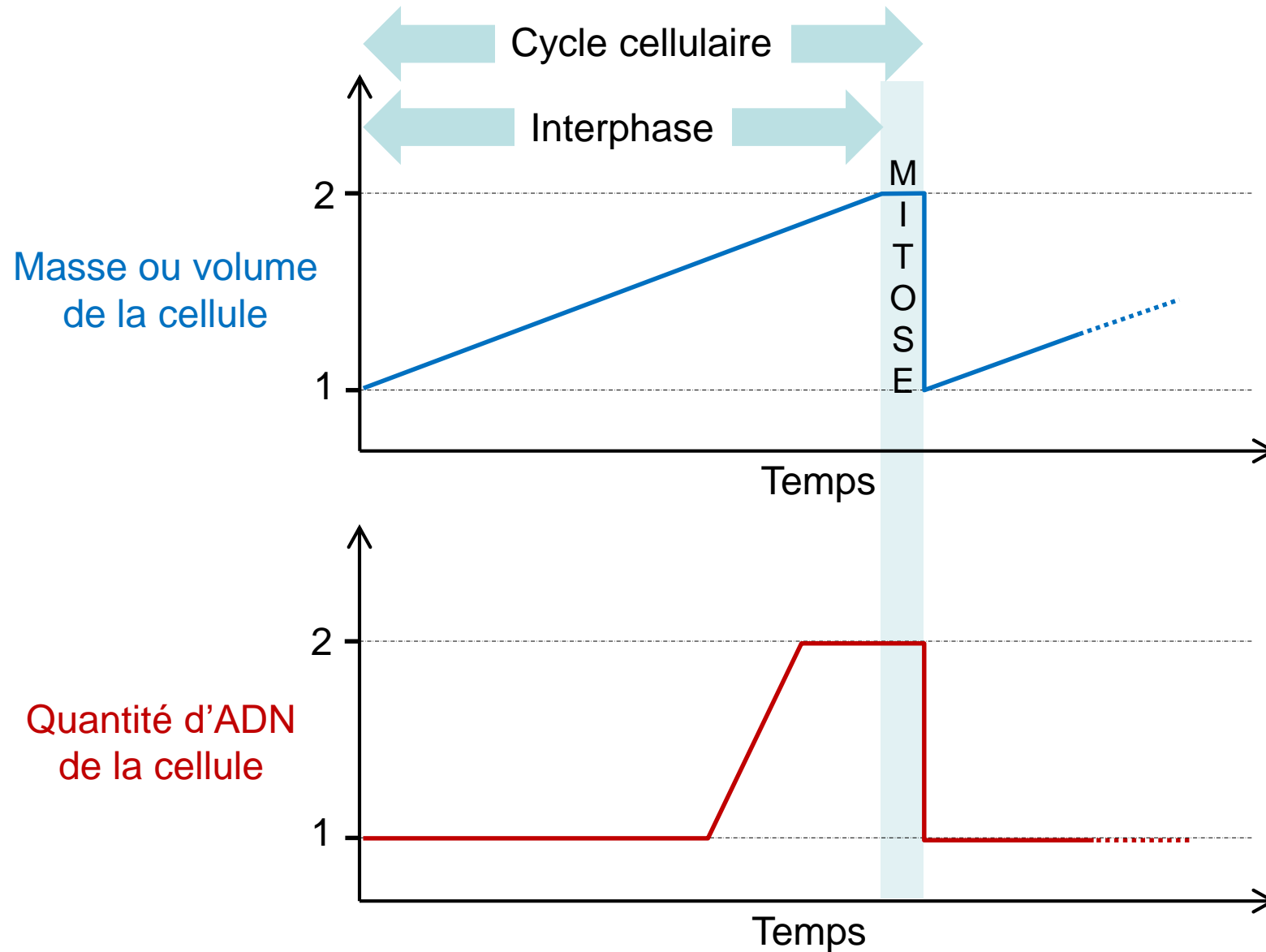
Exception : division asymétrique (cellules souches – les cellules filles ont alors une destinée différente)



# Les phases du cycle cellulaire



# Les phases du cycle cellulaire



# Les phases du cycle cellulaire

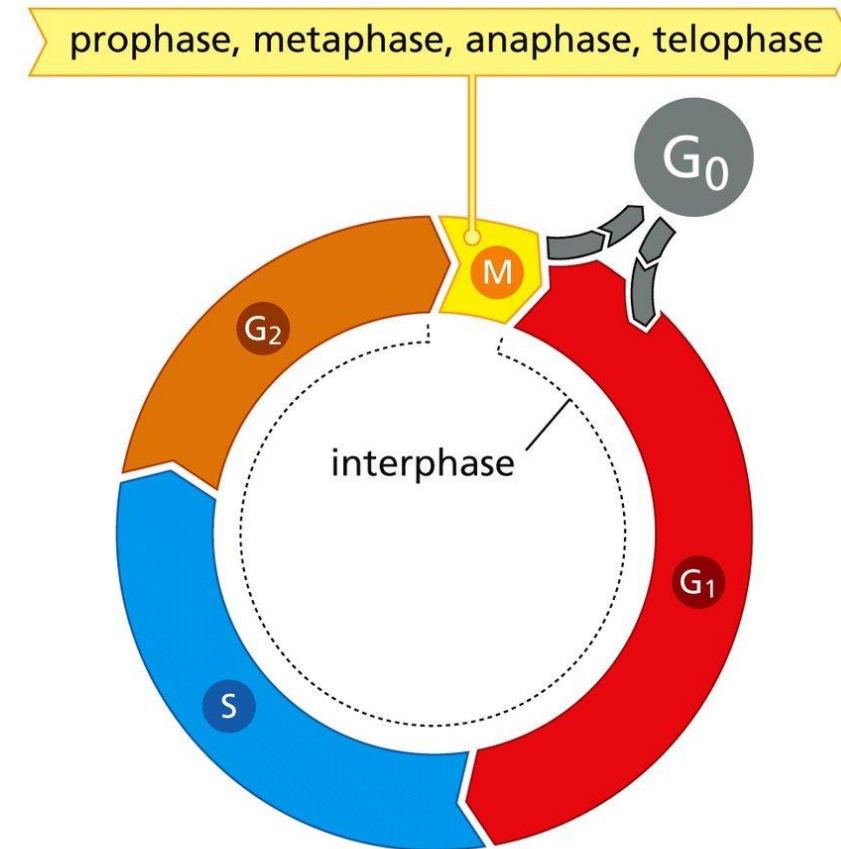
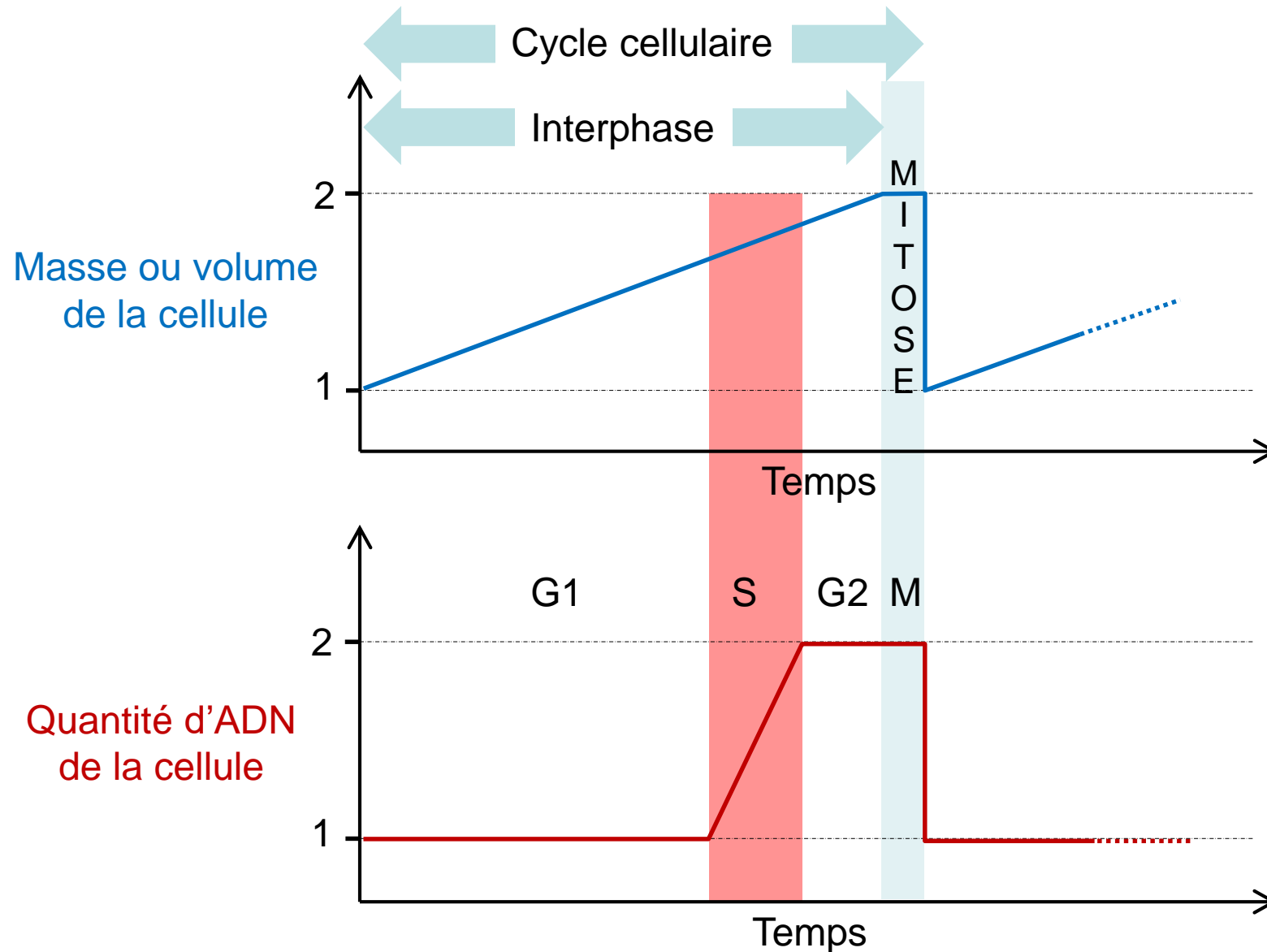
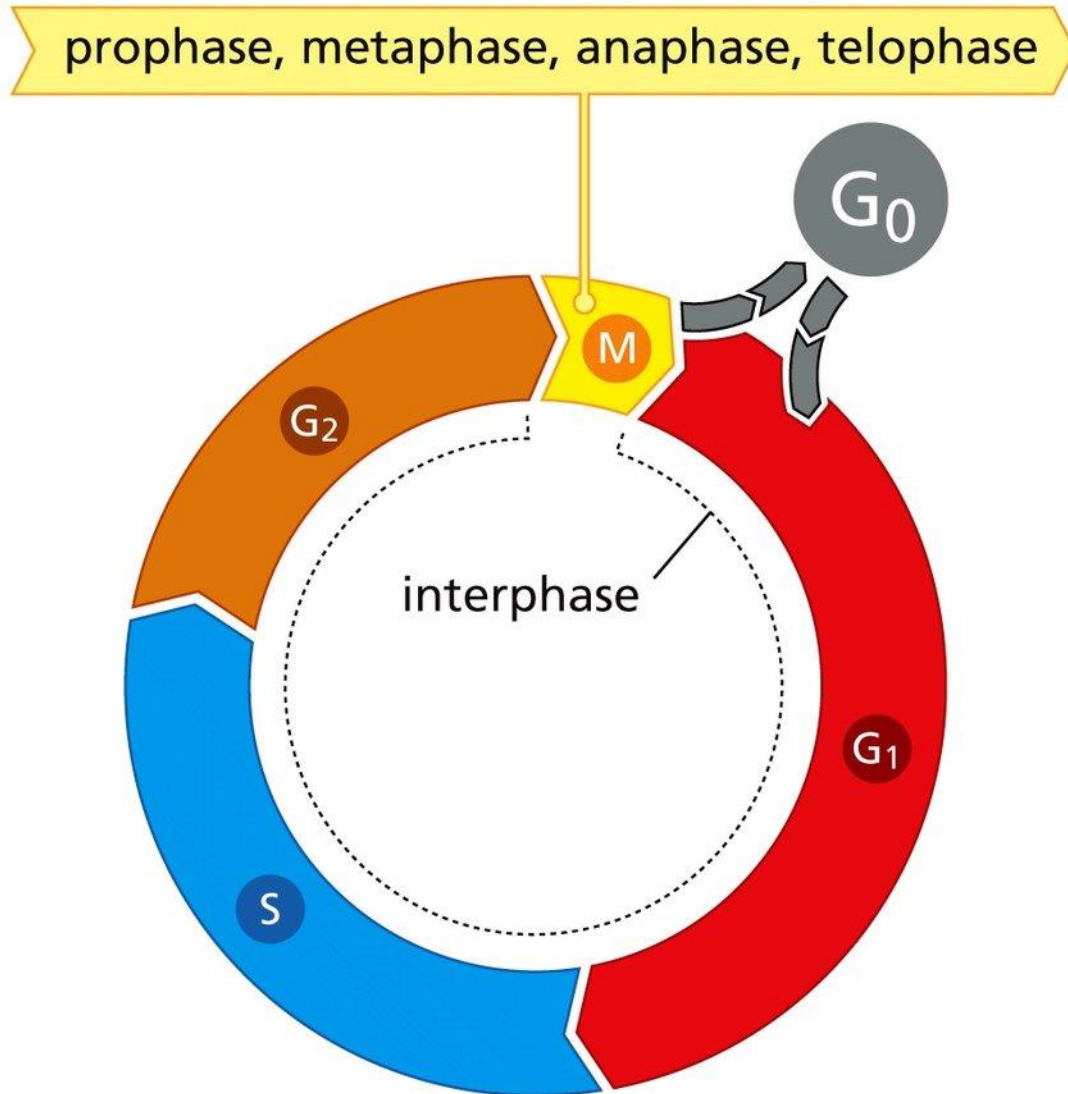


Figure 8.3b The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

# Les phases du cycle cellulaire



## Mitose (M)

- Partage mat. Génétique
- Cytocinèse

## G(ap)1

- Croissance (nutriments)

## G<sub>0</sub>

- Quiescence en souvent définitive

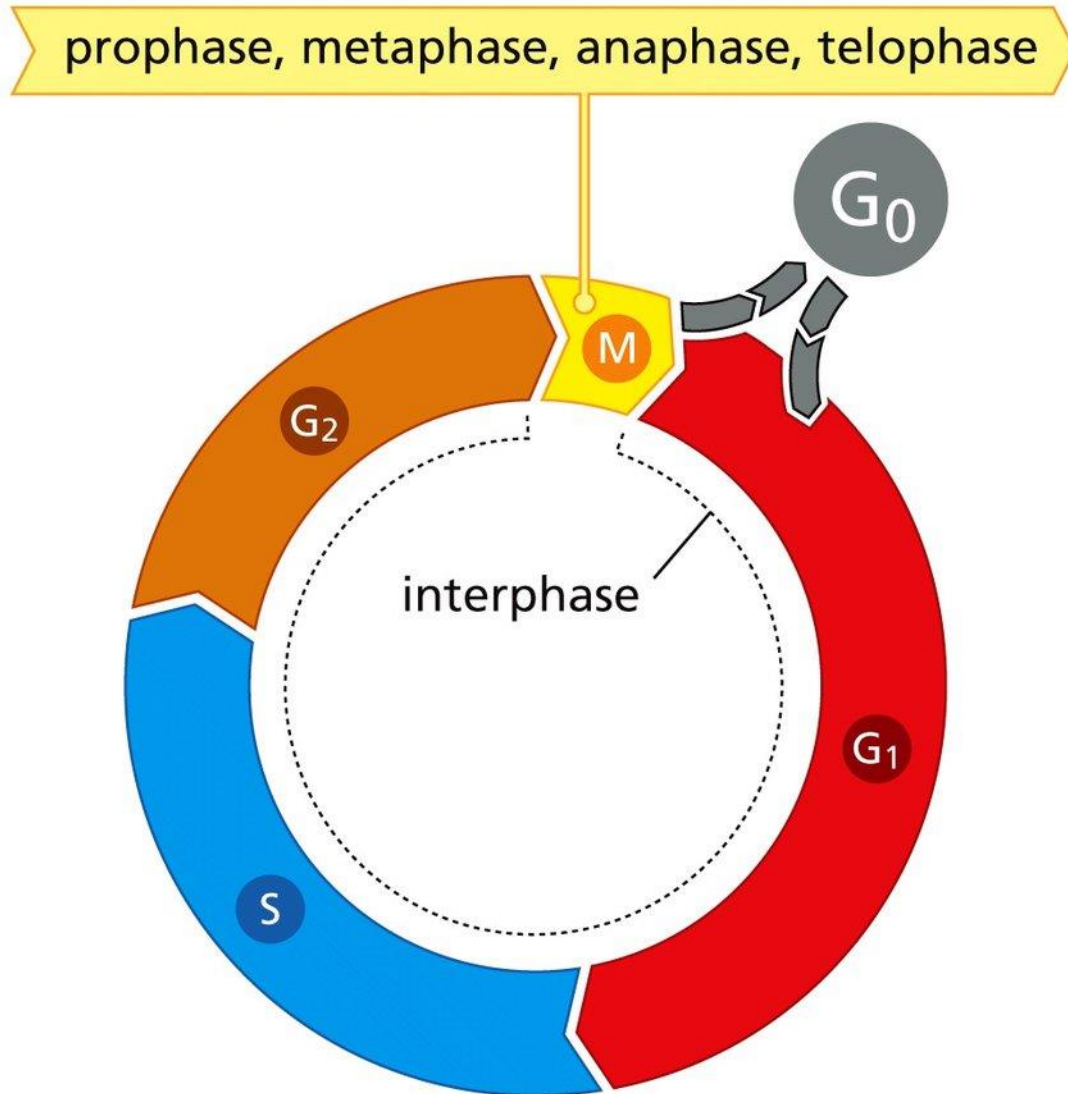
## Synthèse (S)

- Réplication de l'ADN

## G<sub>2</sub>

- ADN OK ?

# Les phases du cycle cellulaire

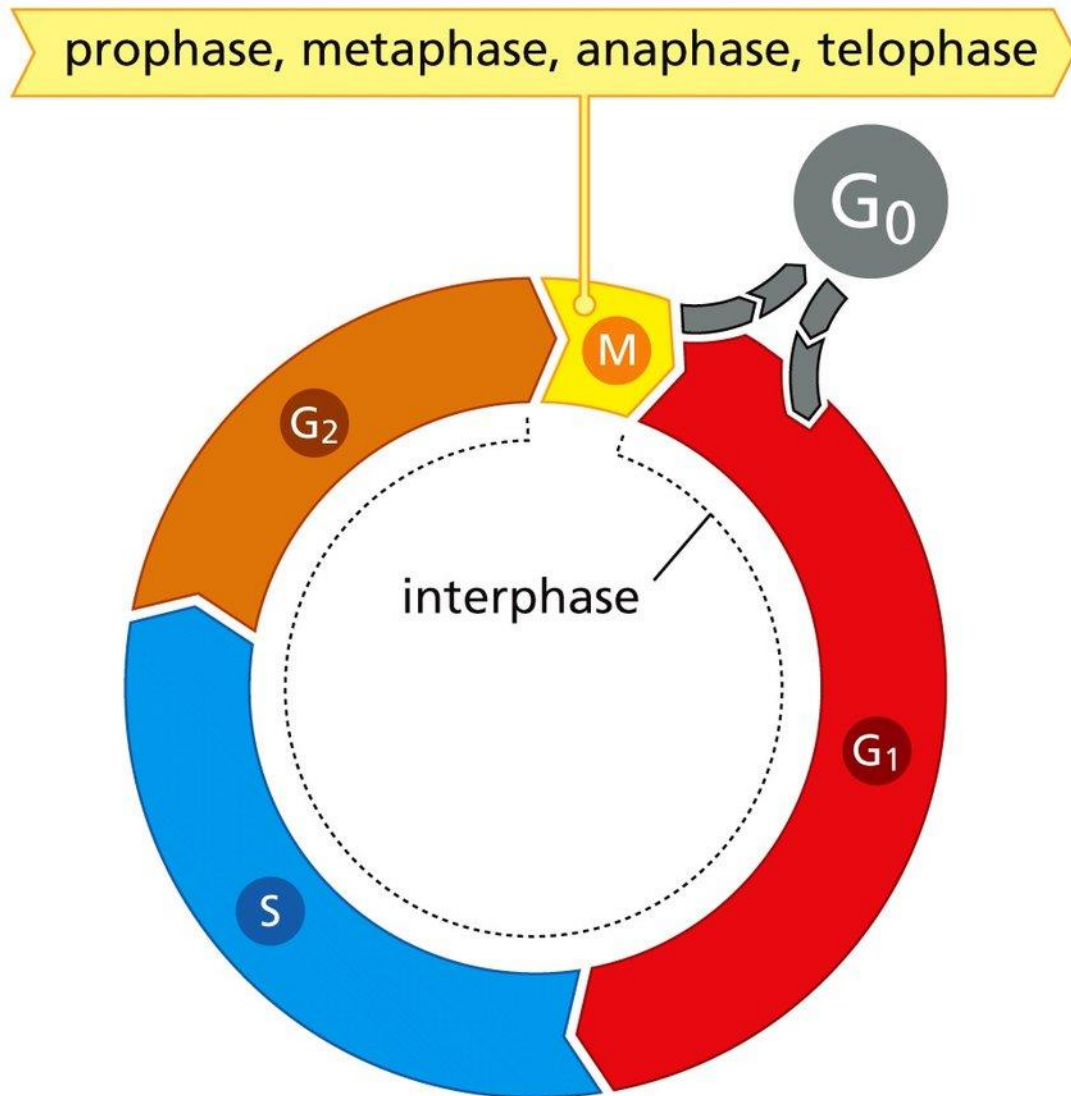


Se reproduire, une décision qui demande une profonde réflexion

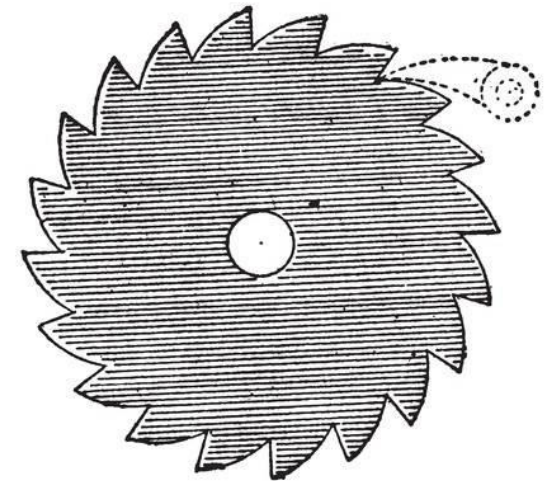
En G<sub>1</sub> :

- Quiescence naturellement favorisée
- Les cellules filles doivent être désirées
  - Signaux promoteurs extrinsèques
- Les conditions doivent être favorables
  - Nutriments
  - ADN OK
- Point de restriction

# Les phases du cycle cellulaire

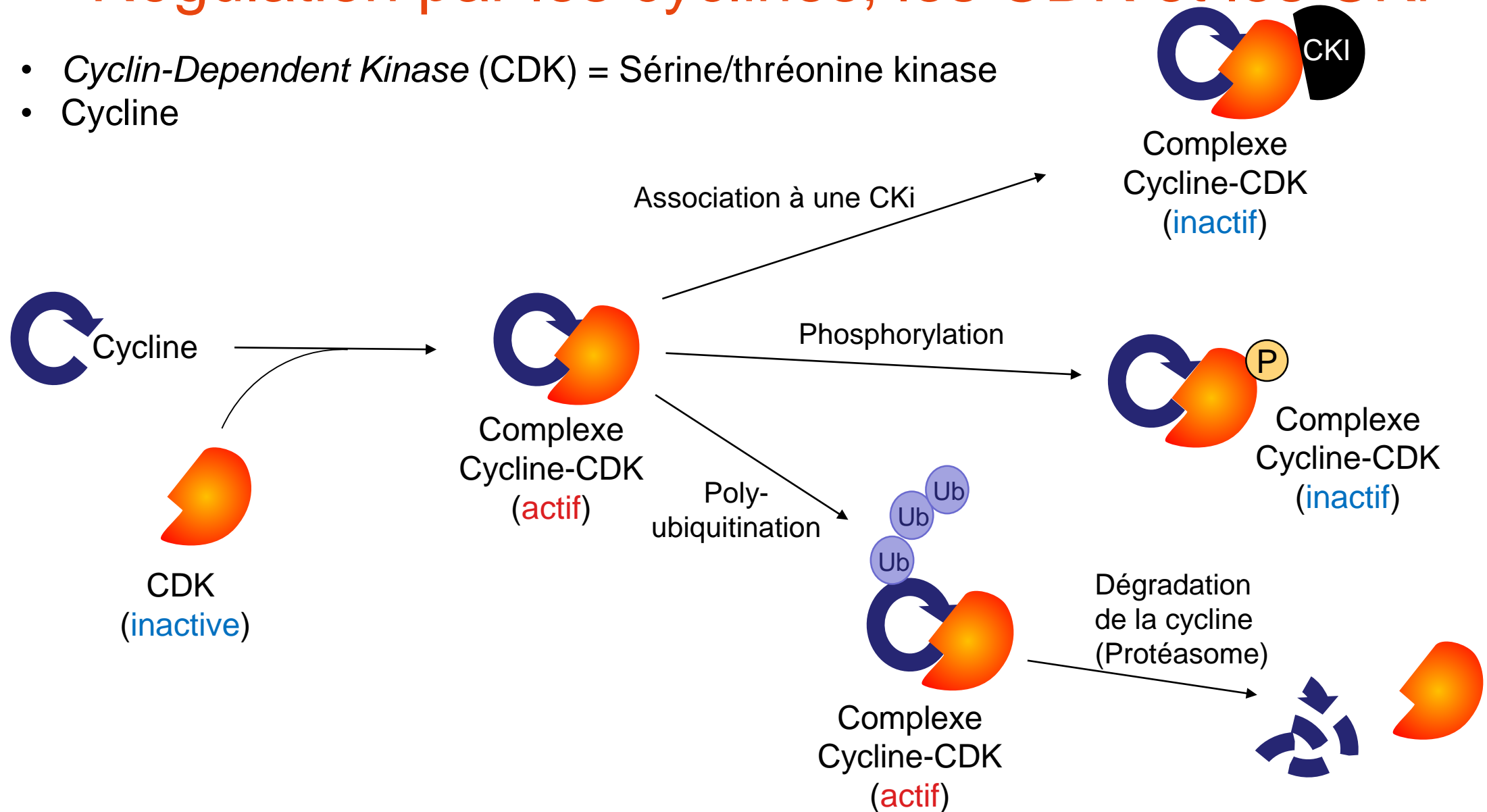


- Séquence d'événements cellulaires
- Séquence d'événements biochimiques
- Points de contrôle
- Système antiretour



# Régulation par les cyclines, les CDK et les CKi

- *Cyclin-Dependent Kinase* (CDK) = Sérine/thréonine kinase
- Cycline



# Régulation par les cyclines, les CDK et les CKi

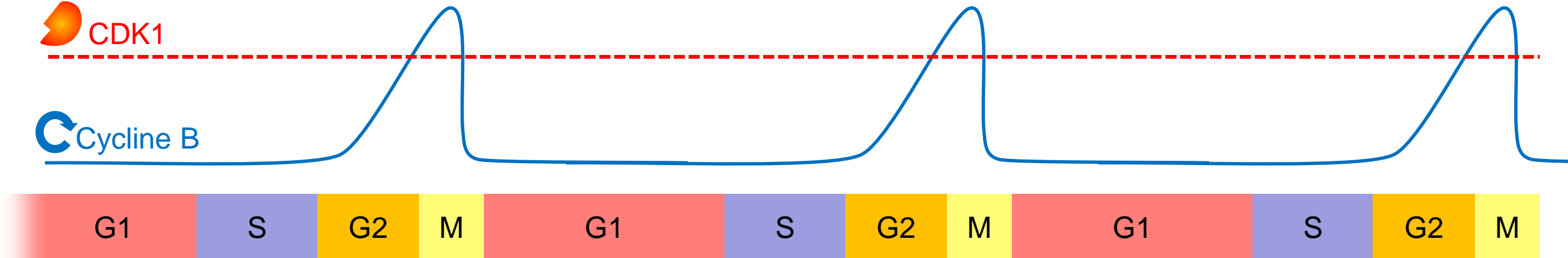
- Cycline B/CDK1
- Présence de la cycle B pulsatile
- *Mitosis Promoting Factor* (MPF)
  - Fuseau mitotique
  - Condensation de la chromatine



CDK1



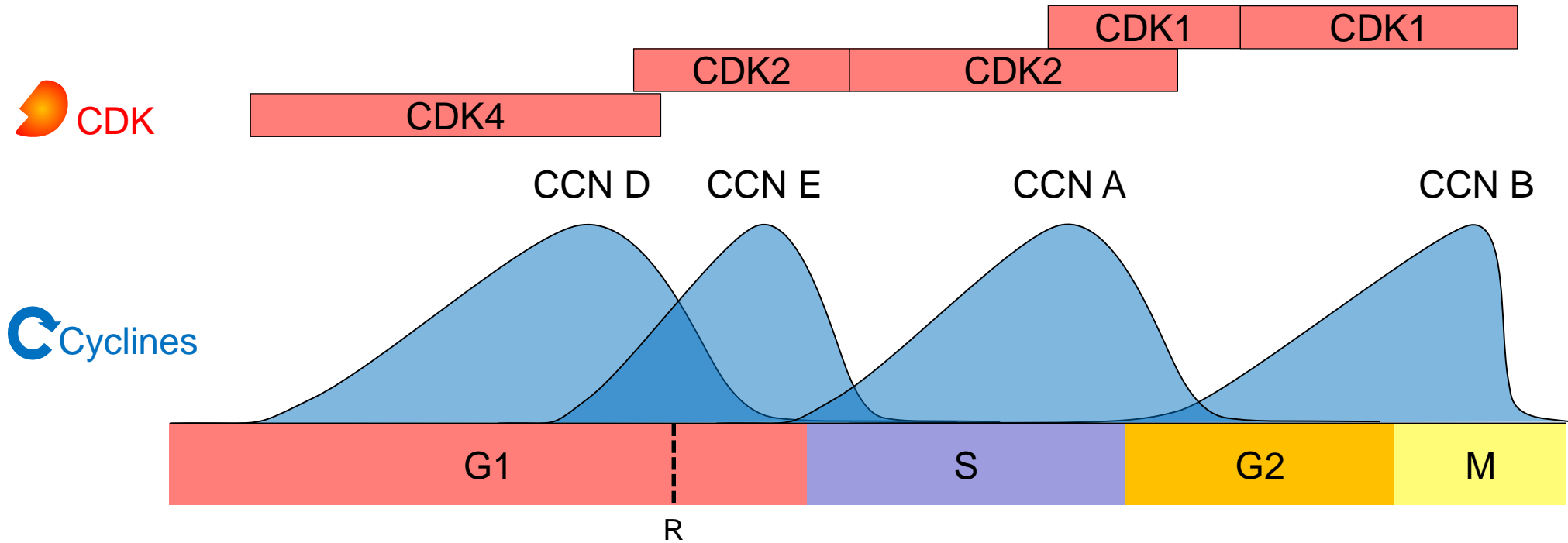
Cycline B





# Régulation par les cyclines, les CDK et les CKi

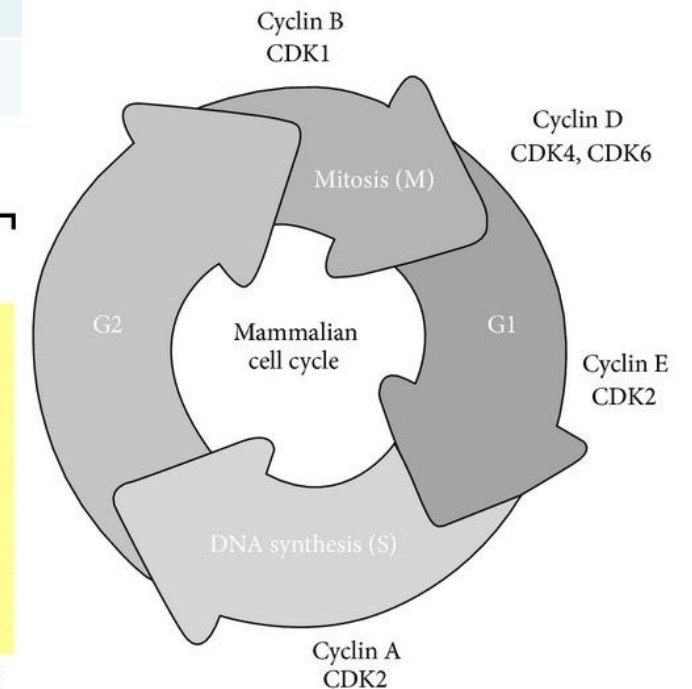
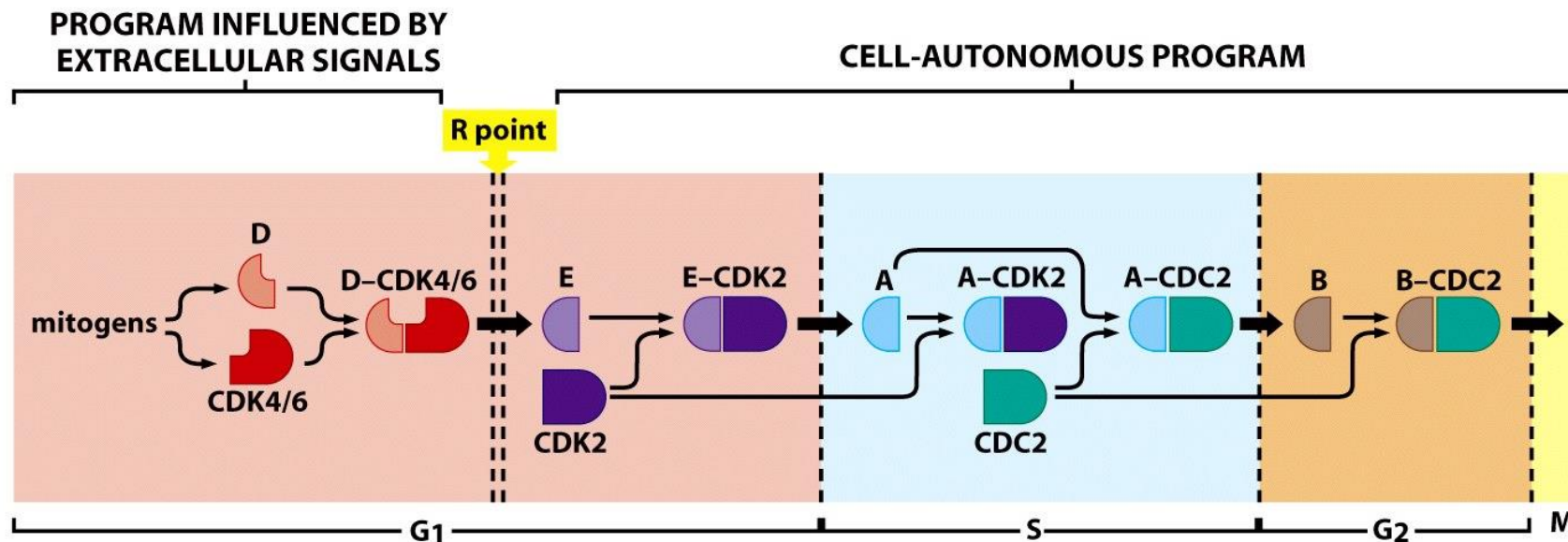
- Cycline D, E, A, B
- CDK 4 (6), 2, 1



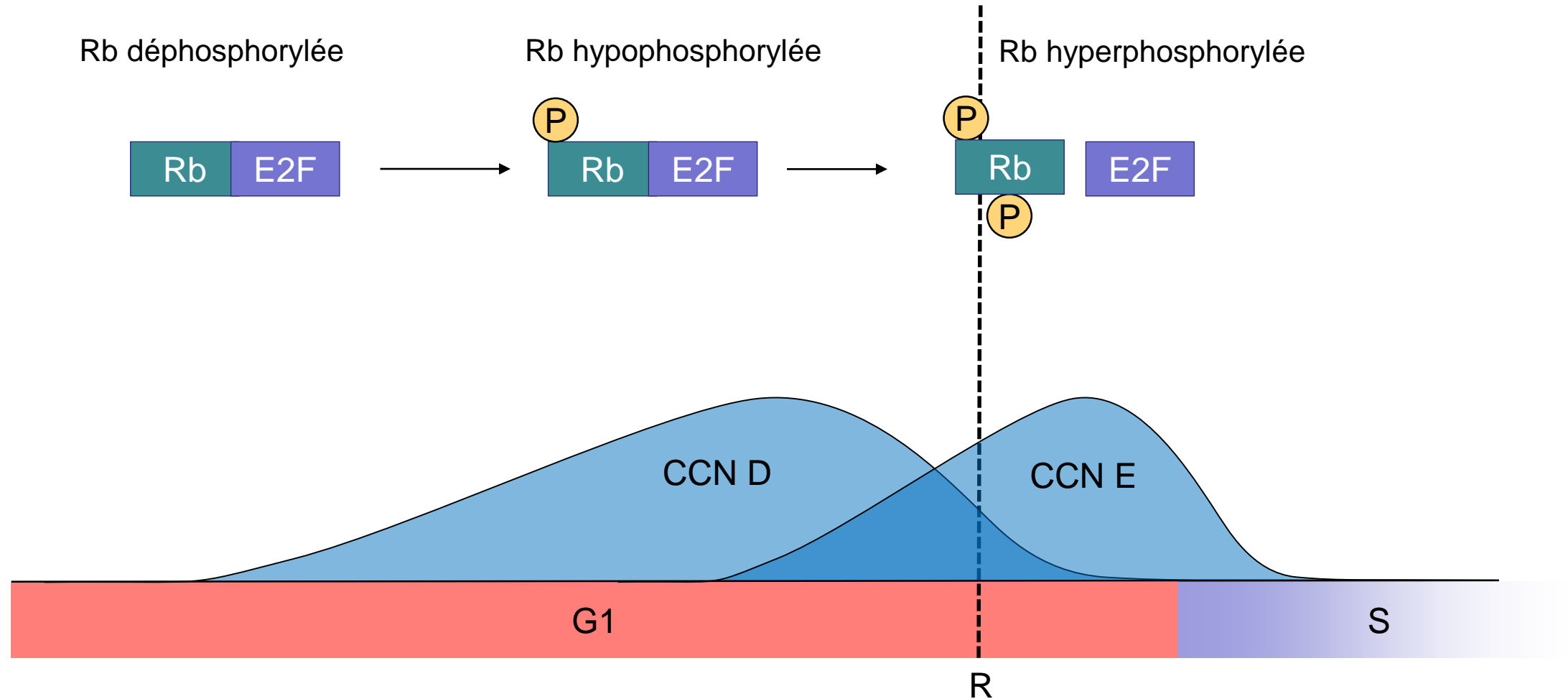
# Régulation par les cyclines, les CDK et les CKi

Phase	Cycline	CDK
G1	D, E	Cdk4 (6), Cdk2
S	A, E	Cdk2
G2	A	Cdk2, Cdk1
M	B	Cdk1

CDK	Cycline partenaire	Fonction
Cdk1	Cycline B	Transition G2/M et progression en Mitose
Cdk1	Cycline A	Transition S/G2
Cdk2	Cycline E	Transition G1/S
Cdk2	Cycline A	Progression en S et transition S/G2
Cdk4	Cycline D	Progression en G1
Cdk6	Cycline D	Progression en G1

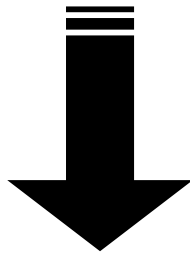


# Transition G1/S



# Transition G1/S

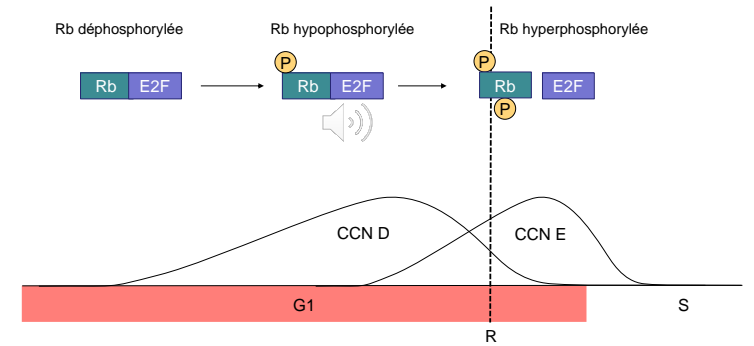
Facteurs mitogènes :  
Facteurs de croissance (voie RAS/MAPK),  
Cytokines,  
Adhérence,  
...



Synthèse

Dégradation

CCN D



## CDK *inhibitors* (CDKi)

- Inhibition association/fonction cyclines-CDK
- p15, p16 : CCN D/CDK4
- P21, p27 : Autres
- TGF beta + cellules épith. → arrêt en G1
- ADN endommagé → p21

# Messages essentiels du cours

- L'initiation du cycle cellulaire dépend de sa nécessité et de sa possibilité
- Le déroulement du cycle est en partie automatique et autonome
- Le bon déroulement du cycle cellulaire est en permanence contrôlé

# Mentions légales

---

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Grenoble Alpes (UGA), et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.