

CAHIER SANTE

Biologie cellulaire

Chapitre 5



Astuce
Moyen mnémotechnique



Matière à raisonnement / à réflexion
Raisonnement à connaître



Matière à par cœur
Notion à savoir par cœur



Notion qui tombe régulièrement en épreuve



Notion nouvelle par rapport au cours de l'an dernier

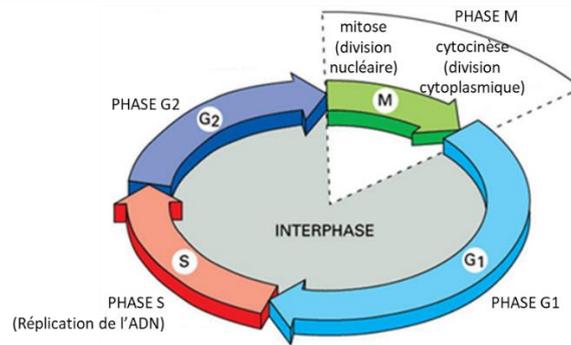
LE CYCLE CELLULAIRE

Table des matières

I.	LES ETAPES DU CYCLE (ASPECT GENERAL).....	6
1.	Dans quelles situations observe-t-on un cycle cellulaire ?.....	6
2.	Cycle cellulaire = processus strictement régulé	6
3.	Interphase.....	6
4.	Phase M	7
II.	LE CONTROLE DU CYCLE CELLULAIRE	7
A.	Les complexes Cyclines / Cyclin dependant kinases (CDK).....	7
1.	Deux types de molécules impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire.....	7
2.	Différentes cyclines	8
B.	Régulation des cyclines.....	8
1.	Evolution des cyclines au cours des différentes phases.....	8
2.	Plusieurs régulations des cyclines	9
C.	Régulation des CDK.....	9
1.	Les étapes de régulation des CDK 	9
III.	LES POINTS DE CONTROLE DU CYCLE CELLULAIRE (INTERPHASE).....	10
A.	Le point de restriction G1/S.....	10
1.	Durant la phase G1 la cellule a plusieurs choix	10
2.	Le point de restriction G1/S 	11
3.	La protéine du rétinoblastome pRB.....	12
B.	Le point de contrôle G2/M	12
1.	Point de contrôle G2/M.....	12
2.	Complexe cycline B/CDK1 = MPF (Maturation promoting factor)	12
IV.	CONTROLE DE L'INTEGRITE DU MATERIEL GENETIQUE	13
1.	Deux points de contrôle	13
2.	Domage de l'ADN	13
3.	Intérêts des points de contrôle	13
A.	La protéine p53.....	14
1.	Mécanisme d'arrêt du cycle en cas de domage à l'ADN via p53.....	14
2.	p53 et les cancers	14
V.	LES ETAPES DU CYCLE : LA MITOSE.....	15
A.	Les étapes de la mitose	15
1.	Ordre immuable des étapes de la mitose	15
2.	Prophase.....	15
3.	Prométaphase.....	16
4.	Métaphase.....	16
5.	Anaphase	16
6.	Télophase.....	16

7. Cytocinèse.....	16
B. Transition métaphase/anaphase	17
1. Contrôle par l'accrochage correct des chromosomes sur le fuseau mitotique	17
VI. COMPARAISON PROLIFERATION/DIFFERENCIATION CELLULAIRE	18
A. Différenciation cellulaire	18
1. Exemple : L'hématopoïèse et plus particulièrement l'exemple de l'érythropoïèse	18
B. Anomalie du cycle cellulaire	18
1. Exemple : Cas du cancer du sein.....	18
ANNALES CLASSEES CORRIGÉES DES DERNIERS EXAMENS	19
SUJET.....	19
2020-2021.....	19
2019-2020.....	19
2018-2019.....	19
2017-2018.....	19
CORRECTION.....	20
2020-2021.....	20
2019-2020.....	20
2018-2019.....	20
2017-2018.....	21

I. LES ETAPES DU CYCLE (ASPECT GENERAL)



1. Dans quelles situations observe-t-on un cycle cellulaire ?

- a. [Croissance de la masse du vivant](#)

Production de la **masse cellulaire pour grandir**

- ✓ Passage de l'embryon à l'individu adulte

- b. [Remplacement des cellules qui meurent](#)

Production permanente de cellules

- ✓ Chez un adulte, il y a près **25 millions de cellules en cours de division / seconde**

Exemple de cellules remplacées :

- ✓ Globule rouge dont la demi-vie est de 120 jours
- ✓ Cellules du système digestif
- ✓ Cellule de la peau

- c. [Production de cellules immunitaires](#)

Lors de la lutte contre un agent pathogène

- d. [Croissance tumorale](#)

Les cellules tumorales se multiplient très rapidement

2. Cycle cellulaire = processus strictement régulé

- a. [Produit du cycle cellulaire](#)

1 cellule mère → 2 cellules filles identiques

- b. [Etapas du cycle cellulaire selon un ordre immuable de 4 étapes](#)

G1 → S → G2 → M

- ✓ **Interphase = G1+S+G2** dont la **durée varie entre 20h à 24h** chez l'humain et selon le type cellulaire
- ✓ **Phase M = mitose + cytotérièse** (ou cytokinèse) dont la **durée est d'environ 1h**

3. Interphase

- a. [Phase G1 : phase de croissance](#)

Doublement du contenu cytoplasmique :

- ✓ Augmentation du **volume cellulaire**
- ✓ Augmentation des **organites**

- b. [Phase S : phase de production d'ADN](#)

Duplication, à l'identique, du matériel génétique par **réplication de l'ADN**

- c. [Phase G2 : phase de préparation à la mitose](#)

Dernière phase de l'interphase

- d. [Phases G1 et G2](#)

Phases de **croissance cellulaire**

Phases durant lesquelles se déroule un **contrôle qualité du cycle cellulaire**

4. Phase M

- a. [Mitose](#)

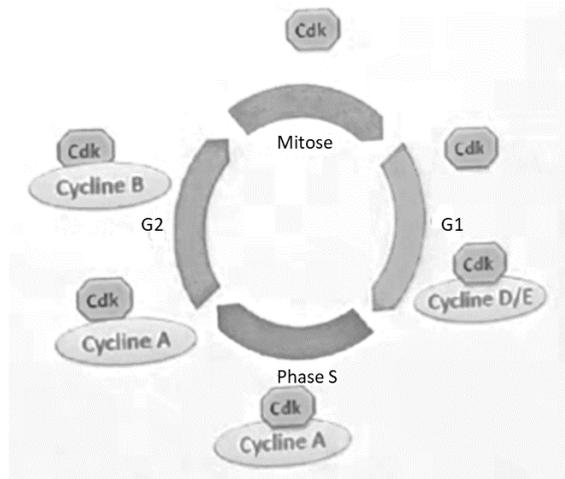
Division nucléaire

- b. [Cytocinèse](#)

Division du cytoplasme

II. LE CONTROLE DU CYCLE CELLULAIRE

A. Les complexes Cyclines / Cyclin dépendant kinases (CDK)



1. Deux types de molécules impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire

- a. [Cyclines](#)

Quantité variable au cours du cycle cellulaire

- b. [Kinases dépendantes des cyclines = CDK \(cyclin dependent kinases\)](#)



CDK = **kinase** dont l'activité est régulée par son **association avec les cyclines** (association nécessaire mais pas suffisante)

- ✓ Kinase : enzyme catalysant une **phosphorylation**

Quantité stable au cours du cycle cellulaire

2. Différentes cyclines

Différentes cyclines au cours du cycle cellulaire : D, E, A, B

a. [Intervention des cyclines](#)

Intervention des cyclines à **différents moments précis du cycle cellulaire** :

- ✓ **Cycline D/E** : phase **G1**
- ✓ **Cycline A** : phase **S** et **début** phase **G2**
- ✓ **Cycline B** : **fin** du cycle **G2**

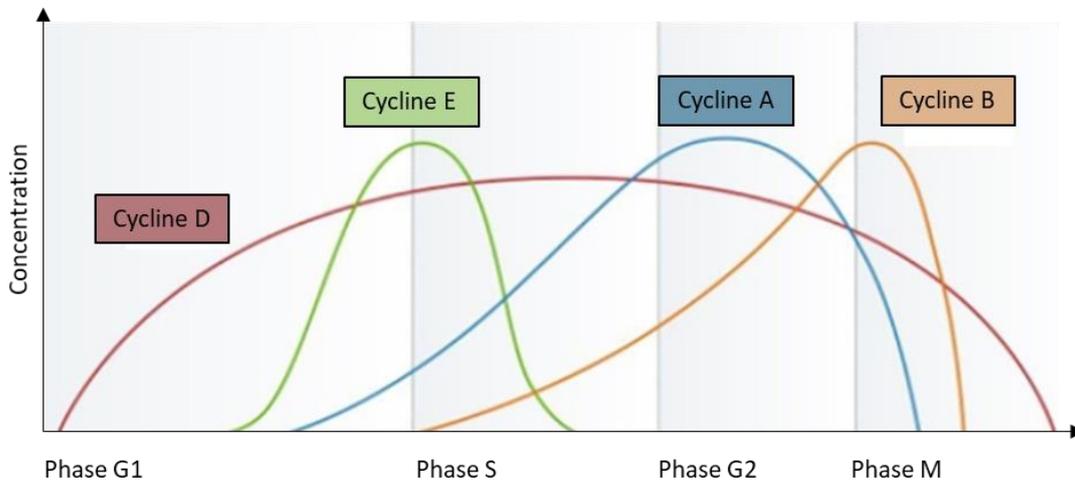
b. [Expression des cyclines](#)

Les cyclines **favorisent** l'**expression** des **cyclines** de la **phase suivante**

- ✓ Exemple : Cycline D/E favorisant l'expression de la cycline A

Les cyclines **répriment** l'**expression des cyclines** de la **phase précédente** ou favorise la **dégradation des cyclines** de la **phase précédente** (rétro-contrôle négatif)

B. Régulation des cyclines



1. Evolution des cyclines au cours des différentes phases

a. [Cycline D](#)

Augmentation au cours de la **phase G1**

Stabilisation au cours de la **phase S**

Diminution au cours des **phases G2 et M**

b. [Cycline E](#)

Pic de cycline E **entre la fin de la phase G1 et la phase S**

c. [Cycline A](#)

Pic de cycline A **entre la phase S et la phase G2**

d. [Cycline B](#)

Pic de la cycline B **entre la fin de la phase G2 et la phase M**

2. Plusieurs régulations des cyclines

a. [Régulation transcriptionnelle](#)

Augmentation de la transcription du gène codant la cycline → production d'ARNm en quantité plus importante

b. [Régulation post-traductionnelle](#)

Ensemble de modifications se déroulant après la traduction par les ribosomes et **modifiant l'activité de la protéine**

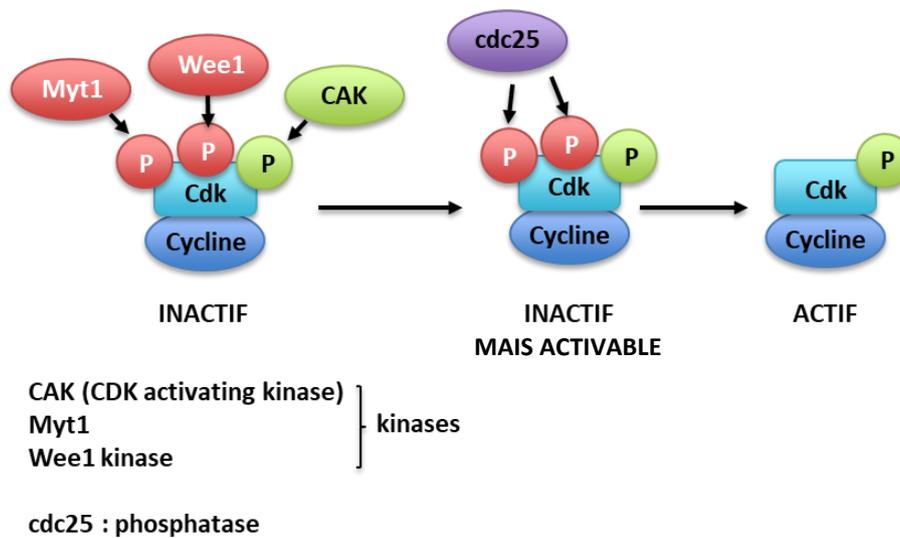
- ✓ Exemple de modification post-traductionnelle : la **phosphorylation**

c. [Régulation par changement de localisation](#)

Dans le **noyau**

Dans le **cytoplasme**

C. Régulation des CDK



1. Les étapes de régulation des CDK

1. [Association cycline / CDK](#)

Modification de la conformation de la CDK

2. [Phosphorylation de la CDK : complexe cycline/CDK inactif](#)

2 phosphorylations inhibitrices catalysées par les **kinases Myt1** et **Wee1**

1 phosphorylation activatrice catalysée par la **kinase CAK**

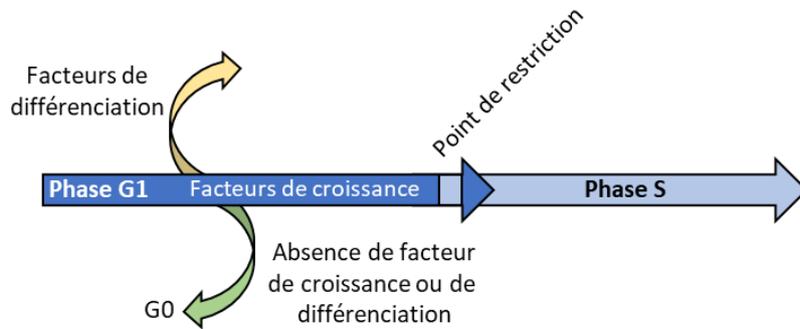
3. [Déphosphorylation de la CDK : complexe cycline/CDK actif](#)

Elimination des phosphorylations inhibitrices catalysée par la **phosphatase cdc25**

III. LES POINTS DE CONTROLE DU CYCLE CELLULAIRE (INTERPHASE)

Il existe des **points critiques de contrôle** régulant le **passage d'une phase à une autre**
Analyse des **facteurs de survie intracellulaire et extracellulaire**

A. Le point de restriction G1/S



1. Durant la phase G1 la cellule a plusieurs choix

- a. [Entrée en phase S](#)

Réception de facteurs de **croissance**

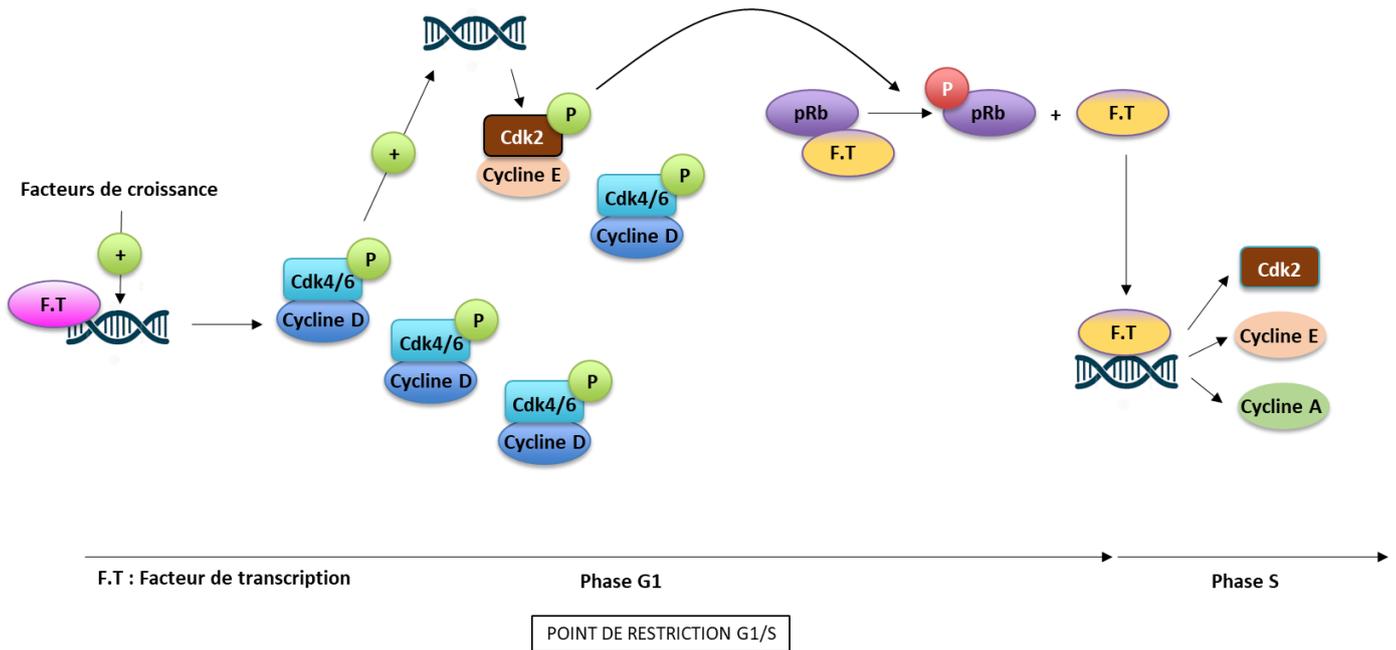
- b. [Sortie du cycle cellulaire et différenciation cellulaire](#)

Réception de facteurs de **différenciation**

- c. [Entrée en phase G0 ou en état de quiescence](#)

Absence de facteurs de **croissance** ou de **différenciation**

2. Le point de restriction G1/S



1. **Régulation transcriptionnelle** de la **cycline D** via des facteurs de transcription par des **facteurs de croissance** (exemple : EPO)
 - ✓ Production en grande quantité de cycline D
2. **Formation** des complexes **cycline D/CDK4** et **cycline D/CDK6**
3. **Activation** des complexes **cycline D/CDK4** et **cycline D/CDK6**
 - ✓ Activation par phosphorylation / déphosphorylation
4. **Régulation transcriptionnelle** de la **cycline E** par les complexes **cycline D/CDK4** et **cycline D/CDK6**
5. **Formation** du complexe **cycline E/CDK2**
6. **Activation** du complexe **cycline E/CDK2**
 - ✓ Activation par phosphorylation / déphosphorylation
7. **Accumulation** au cours de la phase G1 des complexes **cycline D/CDK4**, **cycline D/CDK6** et **cycline E/CDK2**
8. **Inactivation de pRb** par **phosphorylation** grâce aux complexes cycline D/CDK4, cycline D/CDK6 et cycline E/CDK2
9. **Libération du facteur de transcription** (séquestré dans le cytoplasme par pRb)
10. **Régulation transcriptionnelle** par ce facteur de transcription :
 - ✓ **Cycline A**
 - ✓ **Cycline E**
 - ✓ **CDK2**
 - ✓ **Gènes impliqués dans la réplication de l'ADN**

3. La protéine du rétinoblastome pRB

a. pRB = verrou du cycle cellulaire

Blocage du cycle cellulaire quand pRb active

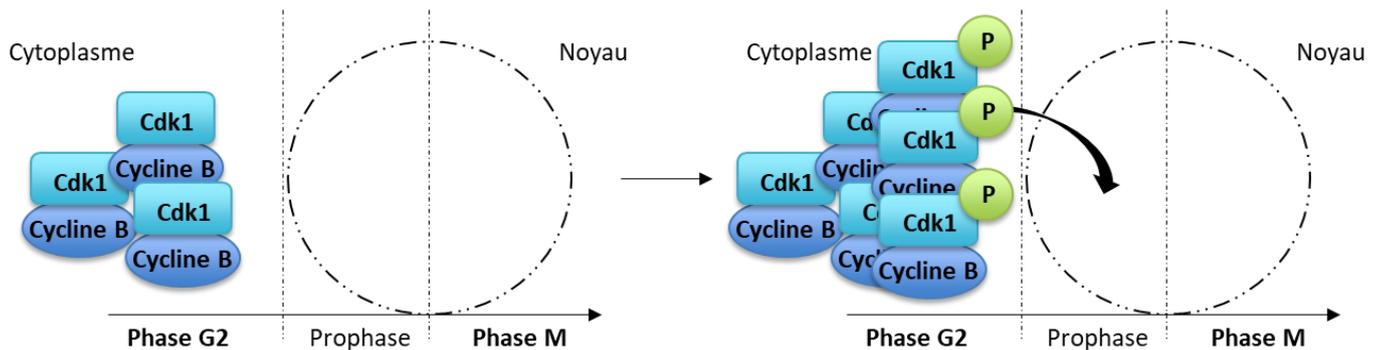
Séquestration dans le cytoplasme du facteur de transcription E2F

b. Régulation de l'activité de pRb

Active quand pas phosphorylée

Inactive quand phosphorylée

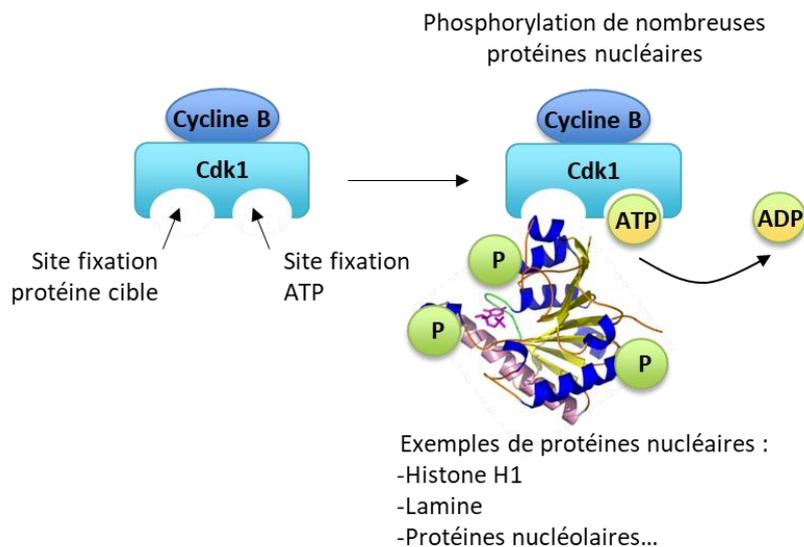
B. Le point de contrôle G2/M



1. Point de contrôle G2/M

1. **Accumulation** au cours de la **phase G2** du **complexe cycline B/CDK1** (=MPF)
2. **Entrée dans le noyau** du complexe **cycline B/CDK1** (actif : sous un état phosphorylé)
 - ✓ Entrée dans le noyau lorsque le complexe cycline B/CDK1 a atteint une certaine concentration
3. **Entrée en phase M** et **déclenchement** de la **prophase**
 - ✓ Prophase = **1^{ère} étape de la mitose**

2. Complexe cycline B/CDK1 = MPF (Maturation promoting factor)



MPF = CYCLINE B/CDK1

- a. [Mécanisme d'action de la CDK1](#)

Site de fixation pour la protéine cible

Site de fixation de l'ATP

- b. [Rôles de MPF](#)

Phosphorylation de diverses protéines nucléaires :

- ✓ Histone H1
- ✓ Lamine
- ✓ Protéines nucléolaires...

- c. [Conséquences de l'activation de MPF](#)

Désorganisation du noyau

Désorganisation du nucléole

Condensation de la chromatine

Disparition de l'enveloppe nucléaire

IV. CONTROLE DE L'INTEGRITE DU MATERIEL GENETIQUE

1. Deux points de contrôle

- a. [En fin de phase G1](#)

Vérifier l'ADN avant sa **duplication durant la phase S**

- b. [En fin de phase G2](#)

Vérifier l'ADN avant de **diviser la cellule en 2**

2. Dommage de l'ADN

- a. [Origine endogène](#)

Réplication de l'ADN

- ✓ Etape sensible de synthèse d'ADN après séparation des 2 brins

- b. [Origine exogène](#)

Irradiations

Molécules chimiques (exemple : intercalant de l'ADN)

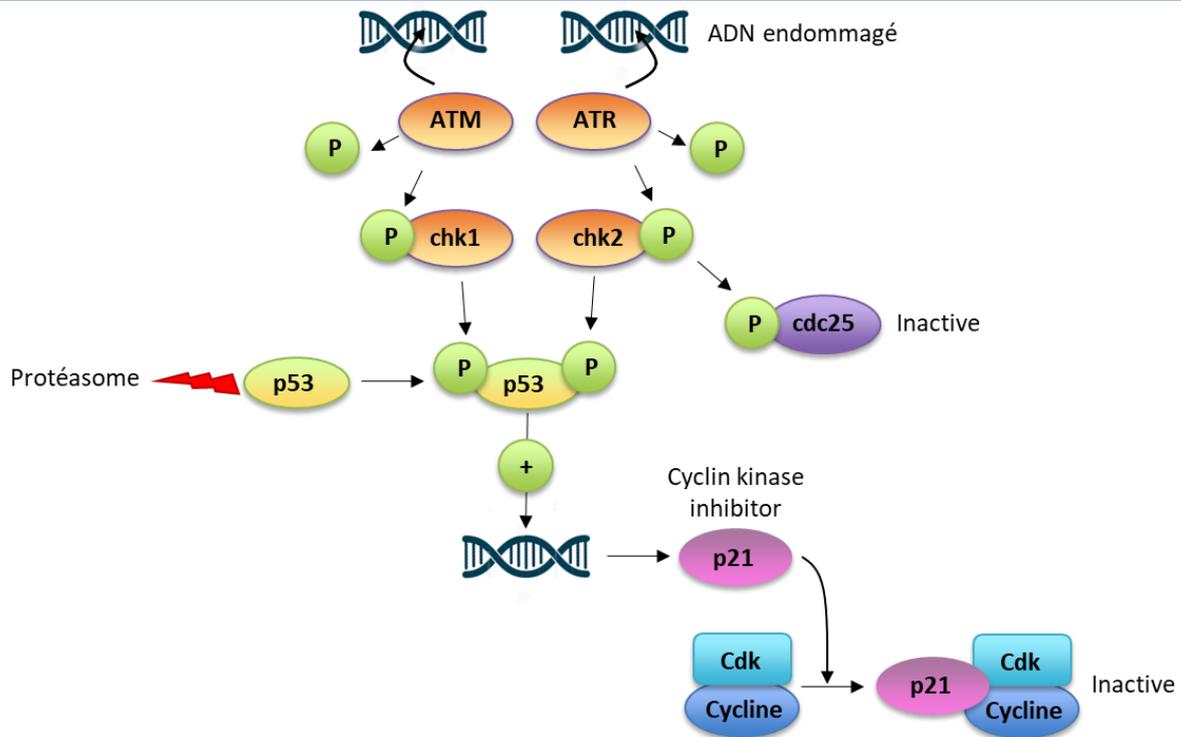
3. Intérêts des points de contrôle

Vérifier l'intégrité du matériel génétique

Permettre à la cellule de réparer (si possible) les dommages à l'ADN

Blocage du cycle cellulaire

A. La protéine p53



1. Mécanisme d'arrêt du cycle en cas de dommage à l'ADN via p53

1. Détection de l'ADN endommagé par les protéines ATM et ATR (le nom des protéines ATM et ATR n'est pas à retenir)
2. **Cascade de phosphorylation** aboutissant à :
 - ✓ Inactivation de cdc25
 - ✓ Activation de p53
 - p53 = **facteur de transcription**, gardien de l'intégrité du génome
3. **Expression de p21**
 - ✓ p21 = **inhibiteur des cyclines**
4. **Inactivation** des complexes **cycline / CDK**
5. **Blocage** du cycle

2. p53 et les cancers

Protéine mutée dans la majorité des cancers

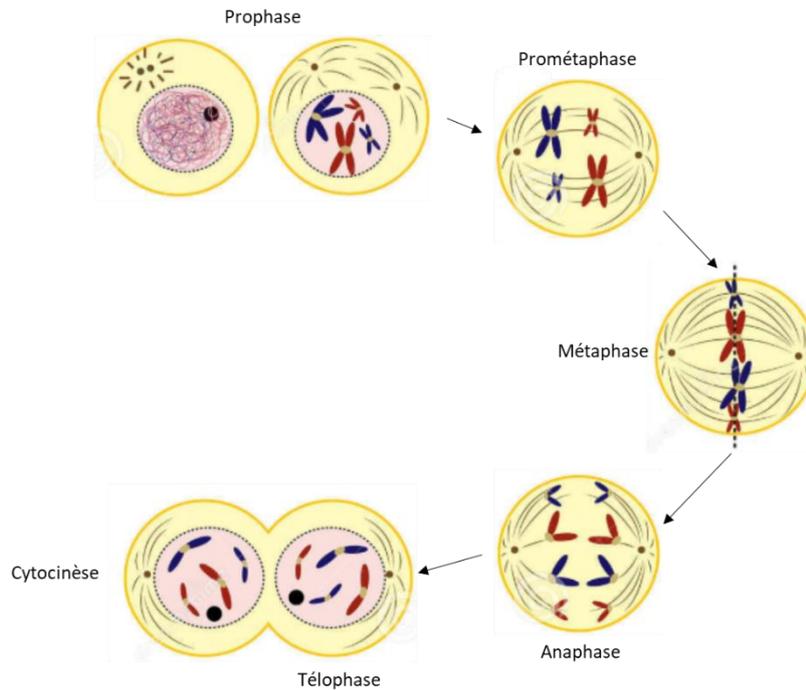
- a. [Conséquences de la mutation de p53](#)

Poursuite du cycle cellulaire

- ✓ Via la perte de la régulation du cycle cellulaire

V. LES ETAPES DU CYCLE : LA MITOSE

A. Les étapes de la mitose

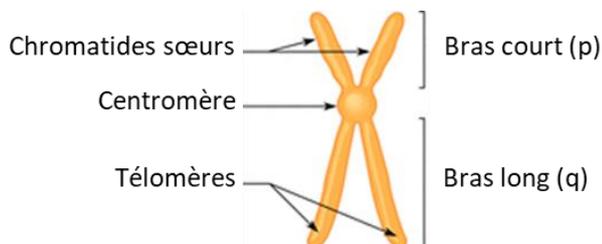


1. Ordre immuable des étapes de la mitose

Prophase → prométaphase → métaphase → anaphase → télophase → cytocinèse (ou cytotdiérèse)

2. Prophase

a. Condensation de la chromatine en chromosome



Chromatine = double hélice d'ADN entourée autour de protéines **histone**

Chromosome = état le plus condensé de la chromatine

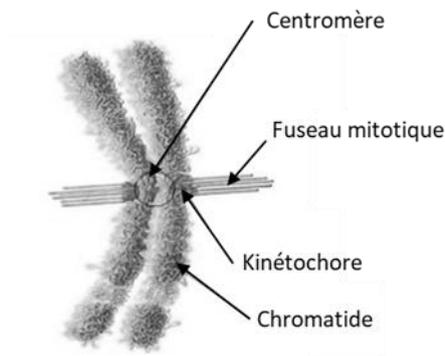
b. Migration des 2 centrosomes

Migration des 2 centrosomes à chaque pôle de la cellule

✓ Dédoublé du centrosome au cours de l'interphase

Formation des **fuseaux mitotiques** à partir des centrosomes

3. Prométaphase



Fixation des chromosomes aux fuseaux mitotiques

- ✓ Au niveau du **kinétochore**, complexe protéique situé en regard du centromère

a. [Autres évènements nucléaires](#)

Rupture de l'enveloppe nucléaire

4. Métaphase

Formation de la plaque équatoriale

- ✓ Migration et alignement des chromosomes au niveau de l'**équateur de la cellule**

5. Anaphase

Séparation des chromosomes en 2 chromatides

Migration des chromatides vers les pôles

- ✓ Migration par **raccourcissement des microtubules** constitutifs des fuseaux mitotiques

Eloignement des pôles de la cellule

- ✓ Légère déformation de la cellule

6. Télophase

Décondensation progressive des chromosomes

Reconstitution de l'enveloppe nucléaire

Rétrécissement au centre de la cellule

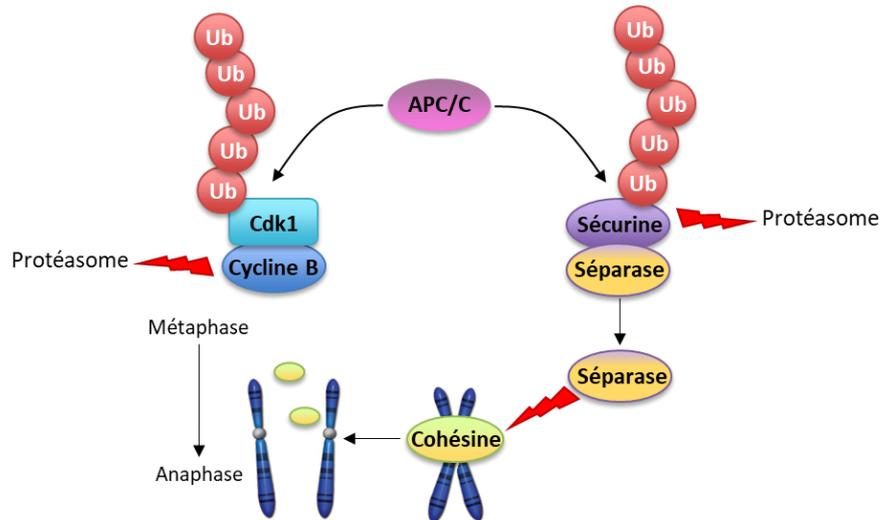
7. Cytocinèse

Division proprement dite de la cellule mère en 2 cellules filles

- ✓ Division assurée par un **anneau contractile** formé d'**actine**, de **myosine** et d'**aniline**

B. Transition métaphase/anaphase

1. Contrôle par l'accrochage correct des chromosomes sur le fuseau mitotique



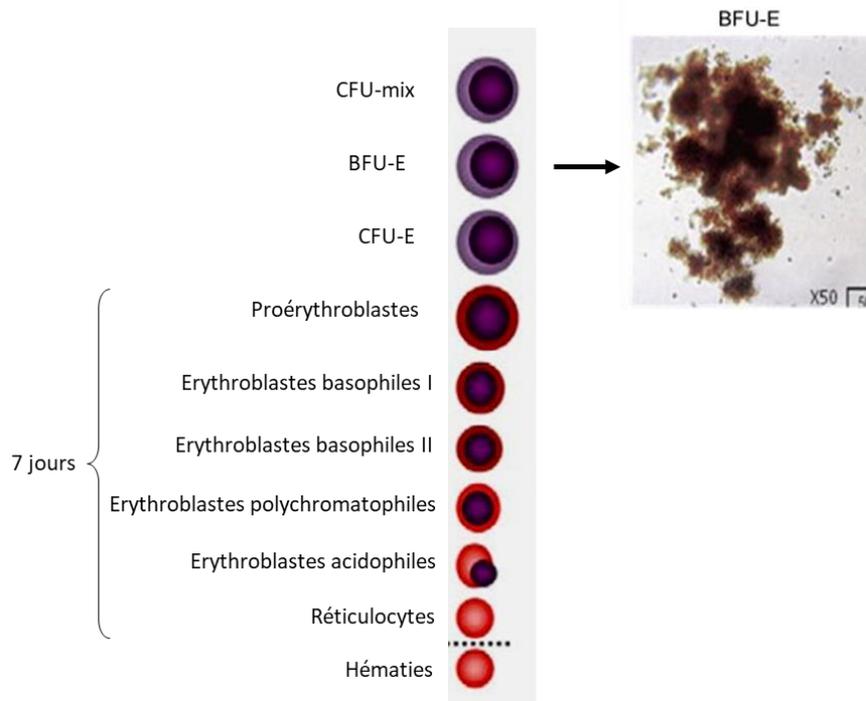
1. **Vérification** de l'accrochage correct des chromosomes sur le fuseau mitotique par la **protéine APC/C**
 - ✓ **APC/C = ubiquitine ligase**
 - Enzyme catalysant l'**ajout d'ubiquitine** sur des substrats protéiques
 - **Adressage** des **protéines ubiquitinylées au protéasome**
2. **Ubiquitinylation** de la **sécurine** (modification post-traductionnelle)
3. **Libération** de la **séparase**
4. **Dégradation** de la **cohésine** par action de la séparase
 - ✓ **Cohésine** = protéine assurant le **maintien des deux chromatides sœurs**

VI. COMPARAISON PROLIFERATION/DIFFERENCIATION CELLULAIRE

A. Différenciation cellulaire

Processus permettant de **changer la fonction d'une cellule**

1. Exemple : L'hématopoïèse et plus particulièrement l'exemple de l'érythropoïèse



Les cellules précurseurs des globules rouges **prolifèrent tellement vite** qu'elles constituent des « **grappes** » de **cellules** (ou colonies)

Au cours de la différenciation, la prolifération cellulaire va se tarir

B. Anomalie du cycle cellulaire

1. Exemple : Cas du cancer du sein

a. Caractéristiques ces cellules cancéreuses

Augmentation des quantités de cyclines

Augmentation des quantités de CDK

Faible quantité d'inhibiteurs de CDK4 et de CDK6

Les cellules rentrent plus facilement et plus rapidement dans le cycle cellulaire

b. Cibles protéiques à vue thérapeutiques

Ciblage et inhibition de CDK4-6

✓ Exemple : le Ribociclib®

ANNALES CLASSEES CORRIGEES DES DERNIERS EXAMENS

SUJET

§ : notion non traitée dans ce chapitre et corrigée sur la base du cours de l'année dernière

2020-2021

Question 04. Concernant la division cellulaire, cochez la(les) proposition(s) exacte(s)

- A. Lors de la métaphase, les chromosomes migrent vers les pôles cellulaires
- B. La protéine du rétinoblastome (pRb) sous forme phosphorylée empêche l'entrée en phase S
- C. L'entrée en phase M est sous le contrôle d'un complexe constitué de la cycline B et de CDK1 (Cyclin-Dependent Kinase 1)
- D. Au cours de la mitose, les chromatides sont liées entre elles par la cohésine
- E. Suite à un dommage de l'ADN, la protéine p53 arrête le cycle cellulaire

2019-2020

Question 32. Concernant le cycle cellulaire, cochez la(les) proposition(s) exacte(s)

- A) Les chromosomes sont présents sur la plaque équatoriale lors de la prophase
- B) Les chromatides sont séparées lors de la phase S
- C) Les « Cyclin-Dependent Kinases » ou CDK ont une concentration constante
- D) Le complexe Cyclin D/CDK6 s'accumule pour permettre l'entrée en phase G1
- E) La sécurine sera dégradée si les chromosomes sont accrochés correctement au fuseau mitotique

2018-2019

Question 32. Au cours du cycle cellulaire, cochez la(les) proposition(s) exacte(s)

- A) Les étapes de la mitose se déroulent dans l'ordre suivant : prophase, prométaphase, métaphase, télophase, anaphase, cytotélière
- B) L'anneau contractile de fin de mitose est constitué de myosine, d'actine et d'aniline
- C) La cycline A intervient dans le passage de la phase G1 à la phase S
- D) La protéine cdc25 active les complexes CDK (cyclin-dependent kinase) – cycline
- E) Un dommage à l'ADN entraîne l'inactivation de la protéine p53

2017-2018

Question 22. Concernant la division cellulaire, cochez la(les) proposition(s) exacte(s)

- A. les chromatides sœurs se séparent lors de l'anaphase
- B. la durée de la phase G1 dépend du type cellulaire considéré
- C. la CAK (cdk activating kinase) agit par phosphorylation
- D. le couple cycline E/cdk2 permet la phosphorylation de pRB (protéine du rétinoblastome)
- E. l'ubiquitinylation de la cycline B entraîne sa dégradation par le protéasome

CORRECTION

2020-2021

Question 04. Concernant la division cellulaire, cochez la(les) proposition(s) exacte(s)

- A. Lors de la métaphase, les chromosomes migrent vers les pôles cellulaires
- B. La protéine du rétinoblastome (pRb) sous forme phosphorylée empêche l'entrée en phase S
- C. L'entrée en phase M est sous le contrôle d'un complexe constitué de la cycline B et de CDK1 (Cyclin-Dependent Kinase 1)
- D. Au cours de la mitose, les chromatides sont liées entre elles par la cohésine
- E. Suite à un dommage de l'ADN, la protéine p53 arrête le cycle cellulaire

Réponses : CDE

- A. FAUX : lors de la métaphase, les chromosomes migrent vers l'**équateur** de la cellule
- B. FAUX : la protéine du rétinoblastome (pRb) sous sa forme **déphosphorylée** empêche l'entrée en phase S
- C. VRAI
- D. VRAI
- E. VRAI

2019-2020

Question 32. Concernant le cycle cellulaire, cochez la(les) proposition(s) exacte(s)

- A) Les chromosomes sont présents sur la plaque équatoriale lors de la prophase
- B) Les chromatides sont séparées lors de la phase S
- C) Les « Cyclin-Dependent Kinases » ou CDK ont une concentration constante
- D) Le complexe Cyclin D/CDK6 s'accumule pour permettre l'entrée en phase G1
- E) La sécurine sera dégradée si les chromosomes sont accrochés correctement au fuseau mitotique

Réponses : CE

- A. FAUX : les chromosomes sont présents sur la plaque équatoriale lors de la **métaphase**.
- B. FAUX : les chromatides sont séparées lors de l'**anaphase**.
- C. VRAI
- D. FAUX : il y a accumulation de Cyclin D / CDK 6 associée à une accumulation de cyclin E / CDK 2 pour le passage du point de **restriction G1/S**
- E. VRAI

2018-2019

Question 32. Au cours du cycle cellulaire, cochez la(les) proposition(s) exacte(s)

- A) Les étapes de la mitose se déroulent dans l'ordre suivant : prophase, prométaphase, métaphase, télophase, anaphase, cytotélerèse
- B) L'anneau contractile de fin de mitose est constitué de myosine, d'actine et d'aniline
- C) La cycline A intervient dans le passage de la phase G1 à la phase S
- D) La protéine cdc25 active les complexes CDK (cyclin-dependent kinase) - cycline
- E) Un dommage à l'ADN entraîne l'inactivation de la protéine p53

Réponses : BD

- A. FAUX : les étapes de la mitose se déroulent dans l'ordre suivant : prophase, prométaphase, métaphase, **anaphase, télophase**, cytotélière
- B. VRAI
- C. FAUX : la cycline A **n'intervient pas** dans le passage de la phase G1 à la phase S, il s'agit des **cyclines D et E**
- D. VRAI
- E. FAUX : un dommage à l'ADN entraîne l'**activation** de la protéine p53

2017-2018

Question 22. Concernant la division cellulaire, cochez la(les) proposition(s) exacte(s)

- A. les chromatides sœurs se séparent lors de l'anaphase
- B. la durée de la phase G1 dépend du type cellulaire considéré
- C. la CAK (cdk activating kinase) agit par phosphorylation
- D. le couple cycline E/cdk2 permet la phosphorylation de pRB (protéine du rétinoblastome)
- E. l'ubiquitinylation de la cycline B entraîne sa dégradation par le protéasome

Réponses : ABCDE