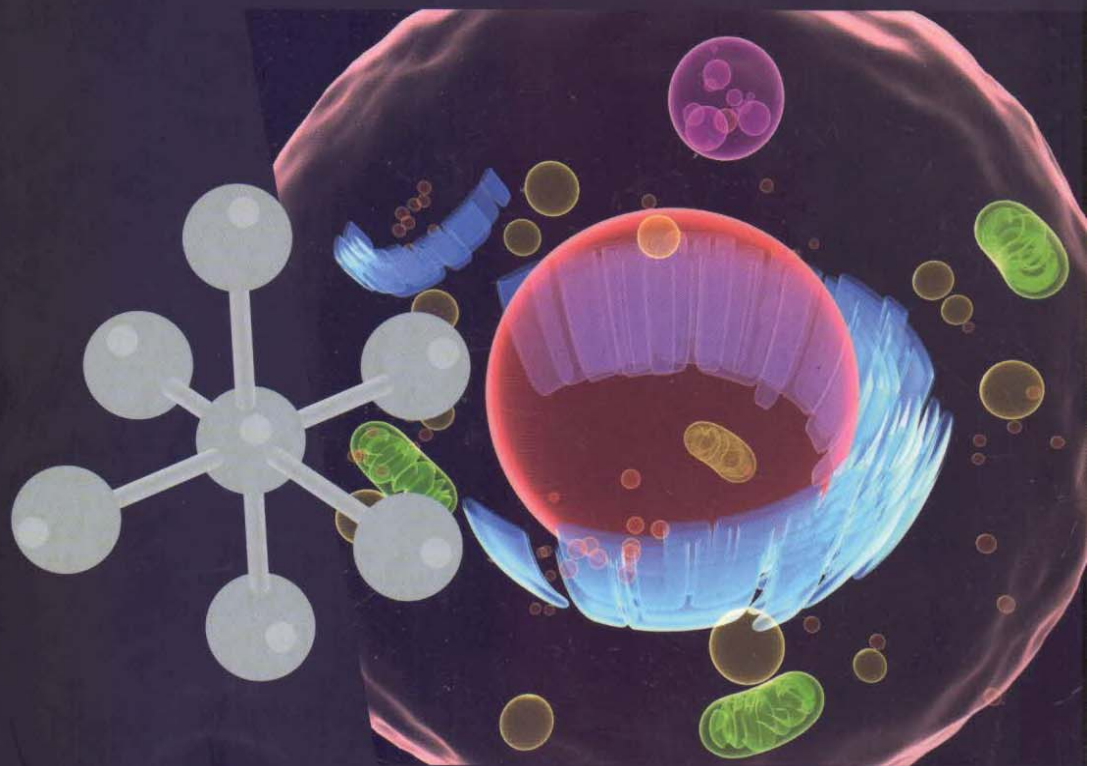


Morgan

Le cycle cellulaire



de boeck

Sommaire

CHAPITRE 1 Le cycle cellulaire

1-0	Vue d'ensemble : la reproduction cellulaire	2
1-1	Les événements du cycle cellulaire eucaryote	4
1-2	Les variations dans l'organisation du cycle cellulaire	6
1-3	Le système de contrôle du cycle cellulaire	8

CHAPITRE 2 Les organismes modèles et l'analyse du cycle cellulaire

2-0	Vue d'ensemble : l'analyse du cycle cellulaire chez plusieurs Eucaryotes	12
2-1	Le cycle vital des levures à bourgeonnement et à fission	14
2-2	L'analyse génétique du contrôle du cycle cellulaire chez la levure	16
2-3	L'embryon de <i>Xenopus laevis</i> à un stade développemental précoce	18
2-4	La mouche du vinaigre <i>Drosophila melanogaster</i>	20
2-5	L'analyse du cycle cellulaire chez les mammifères	22
2-6	Les techniques d'analyse du cycle cellulaire	24

CHAPITRE 3 Le système de contrôle du cycle cellulaire

3-0	Vue d'ensemble : le système de contrôle du cycle cellulaire	28
3-1	Les kinases cycline-dépendantes	30
3-2	Les cyclines	32
3-3	Le contrôle de l'activité des Cdk par la phosphorylation	34
3-4	L'origine structurale de l'activation des Cdk	36
3-5	L'adressage des substrats par les complexes Cdk-cycline	38
3-6	La régulation des Cdk par des sous-unités inhibitrices	40
3-7	Les commutateurs biochimiques dans les systèmes de signalisation	42
3-8	L'activation de type commutation de Cdk1	44
3-9	La dégradation des protéines dans le contrôle du cycle cellulaire	46
3-10	Le complexe inducteur de l'anaphase	48
3-11	L'assemblage et la régulation d'un oscillateur du cycle cellulaire	50
3-12	Le contrôle transcriptionnel des régulateurs du cycle cellulaire	52
3-13	Programmer le système de contrôle du cycle cellulaire	54

CHAPITRE 4 La duplication des chromosomes

4-0	Vue d'ensemble : la duplication des chromosomes et son contrôle	58
4-1	Les mécanismes élémentaires de la synthèse d'ADN	60
4-2	L'origine de réplication	62
4-3	L'assemblage du complexe pré-répliatif sur l'origine de réplication	64

4-4	La régulation du complexe pré-répliatif	66
4-5	Les cyclines nécessaires à l'activation des origines de réplication chez la levure	68
4-6	Les cyclines nécessaires à l'activation des origines de réplication chez les métazoaires	70
4-7	Le contrôle de la réplication par la protéine kinase Cdc7-Dbf4	72
4-8	L'activation de l'origine de réplication	74
4-9	La structure élémentaire de la chromatine	76
4-10	La synthèse des histones pendant la phase S	78
4-11	L'assemblage des nucléosomes sur l'ADN naissant	80
4-12	L'hétérochromatine au niveau des télomères et des centromères	82
4-13	Les mécanismes moléculaires de la duplication de l'hétérochromatine	84

CHAPITRE 5 Le début de la mitose : préparer les chromosomes en vue de la ségrégation

5-0	Vue d'ensemble : les événements de la mitose	88
5-1	Une vue d'ensemble : les principes de la régulation de la mitose	90
5-2	Les cyclines qui déclenchent l'entrée en mitose chez la levure	92
5-3	Les cyclines qui déclenchent l'entrée en mitose chez les métazoaires	94
5-4	La régulation des Cdk mitotiques par Wee1 et Cdc25	96
5-5	L'activation de type commutation du complexe Cdk1-cycline B lors de la mitose	98
5-6	La localisation des régulateurs de la mitose dans la cellule	100
5-7	Les protéines kinases des familles Polo et Aurora	102
5-8	Les préparatifs en vue de la mitose : la cohésion des chromatides sœurs	104
5-9	L'entrée en mitose : la condensation et la résolution des chromatides sœurs	108
5-10	Régulation de la condensation et de la résolution des chromosomes	110

CHAPITRE 6 L'assemblage du fuseau mitotique

6-0	Vue d'ensemble : le fuseau mitotique	112
6-1	La structure et le comportement des microtubules	114
6-2	La nucléation, la stabilité et la motilité des microtubules	116
6-3	Le centrosome et le corpuscule polaire du fuseau	118
6-4	Le contrôle de la duplication des centrosomes	120
6-5	Le kinétochore	122
6-6	Les premières étapes de l'assemblage du fuseau mitotique	124
6-7	La rupture de l'enveloppe nucléaire	126
6-8	Le rôle des chromosomes mitotiques dans l'assemblage du fuseau	128
6-9	L'attachement des chromatides sœurs au fuseau	130
6-10	La bi-orientation des chromatides sœurs	132
6-11	Les forces responsables du déplacement des chromosomes	134
6-12	La congression des chromosomes	136

CHAPITRE 7 La fin de la mitose

7-0	Vue d'ensemble : la fin de la mitose	140
7-1	L'amorçage de l'anaphase : l'activation de l'APC	142
7-2	L'amorçage de l'anaphase : le contrôle du fuseau	144
7-3	L'inhibition de l'APCCdc20 par le système de contrôle du fuseau	146
7-4	Le contrôle de la séparation des chromatides sœurs	148
7-5	Le contrôle de la fin de la mitose chez la levure bourgeonnante, <i>S. cerevisiae</i>	150
7-6	Le contrôle des événements de l'anaphase	152
7-7	Le contrôle de la télophase	154

CHAPITRE 8 La cytokinèse

8-0	Vue d'ensemble : la cytokinèse	158
8-1	L'anneau actine-myosine	160
8-2	L'assemblage et la contraction de l'anneau actine-myosine	162
8-3	Le dépôt de membrane et de paroi cellulaire au niveau du site de division cellulaire	164
8-4	Le positionnement et le déroulement dans le temps de la cytokinèse chez la levure	166
8-5	Le positionnement et le déroulement dans le temps de la cytokinèse dans les cellules animales	168
8-6	La spécialisation de la cytokinèse dans le développement animal	170
8-7	La division cellulaire asymétrique	172

CHAPITRE 9 La méiose

9-0	Vue d'ensemble : la méiose	176
9-1	La régulation des premiers événements de la méiose chez la levure	178
9-2	La recombinaison homologue au cours de la méiose	180
9-3	L'appariement des homologues pendant la prophase méiotique	182
9-4	La formation des chiasmas en fin de prophase méiotique	184
9-5	Le contrôle de l'entrée dans la première division méiotique	186
9-6	L'attachement des chromosomes pendant la méiose I	188
9-7	La ségrégation des chromosomes pendant la méiose I	190
9-8	La fin de la méiose	192

CHAPITRE 10 Le contrôle de la prolifération et de la croissance des cellules

10-0	Vue d'ensemble : le contrôle de la prolifération et de la croissance des cellules	196
10-1	L'activation de l'expression des gènes au point Start chez <i>S. cerevisiae</i>	198
10-2	L'activation des S-Cdk chez <i>S. cerevisiae</i>	200
10-3	Le contrôle extracellulaire de Start chez la levure : la transmission du signal par les facteurs de conjugaison	202
10-4	L'activation de l'expression des gènes G1/S au point de contrôle Start chez les animaux	204

10-5	La régulation des complexes E2F-pRB	206
10-6	La signalisation par les mitogènes dans les cellules animales	208
10-7	L'activation des G1-Cdk par les mitogènes	210
10-8	Activation des complexes G1/S- et S-Cdk dans les cellules animales	212
10-9	Contrôle de la prolifération cellulaire au cours du développement	214
10-10	Vue d'ensemble : la coordination de la division et de la croissance cellulaires	216
10-11	Le contrôle de la croissance cellulaire	218
10-12	La coordination de la croissance et de la division cellulaires chez la levure	220
10-13	La coordination de la croissance et de la division dans les cellules animales	222
10-14	Le contrôle de la mort cellulaire	224

CHAPITRE 11 La réponse aux lésions de l'ADN

11-0	Vue d'ensemble : la réponse aux lésions de l'ADN	228
11-1	La détection et la réparation des lésions de l'ADN	230
11-2	La réponse aux lésions de l'ADN : le recrutement d'ATR et d'ATM	232
11-3	La réponse aux lésions de l'ADN : les adaptateurs, Chk1 et Chk2	234
11-4	L'activation de p53 par une lésion de l'ADN	236
11-5	Les conséquences des lésions de l'ADN sur l'avancée dans le point de contrôle Start	238
11-6	Les conséquences des lésions de l'ADN sur les fourches de réplication	240
11-7	Les conséquences des lésions de l'ADN sur la synthèse d'ADN et la mitose	242
11-8	Les réponses aux perturbations mitogéniques et télomériques	244

CHAPITRE 12 Le cycle cellulaire et le cancer

12-0	Vue d'ensemble : les déficiences du cycle cellulaire dans le cancer	248
12-1	Les mutations géniques qui provoquent des cancers	250
12-2	La spécificité des tissus dans le cancer	252
12-3	La stimulation de l'entrée dans le cycle cellulaire dans les cellules cancéreuses	254
12-4	La croissance et la survie des cellules dans les tumeurs	256
12-5	L'instabilité génétique dans le cancer	258
12-6	Les télomères et l'instabilité structurale des chromosomes	260
12-7	L'instabilité du nombre de chromosomes	262
12-8	La progression du cancer	264
12-9	Arrêter le cancer	266

Glossaire	269
Références	275
Index	285

Table des matières

L'auteur	v
Introduction à la biologie : Note de l'éditeur	vii
Préface	ix
Remerciements	xii

CHAPITRE 1 Le cycle cellulaire

1-0 Vue d'ensemble : la reproduction cellulaire	2
La reproduction cellulaire est un événement fondamental chez tous les êtres vivants	
Les cellules se reproduisent par des étapes distinctes	
Le déroulement des événements du cycle cellulaire est gouverné par un système de contrôle indépendant	
1-1 Les événements du cycle cellulaire eucaryote	4
La duplication et la ségrégation des chromosomes se déroulent lors de phases distinctes du cycle cellulaire, généralement séparées par un intermède	
Les composants cytoplasmiques sont dupliqués au cours du cycle cellulaire	
La croissance cellulaire est généralement coordonnée avec la division cellulaire	
1-2 Les variations dans l'organisation du cycle cellulaire	6
La structure du cycle cellulaire varie selon la cellule et l'organisme	
De nombreuses étapes de duplication ou de ségrégation chromosomique peuvent avoir lieu dans un même cycle cellulaire	
La symétrie de la division cellulaire varie en fonction des types cellulaires	
1-3 Le système de contrôle du cycle cellulaire	8
Les événements du cycle cellulaire sont gouvernés par un système de contrôle indépendant	
Le système de contrôle du cycle cellulaire est basé sur des oscillations d'activité de protéines kinases cycline-dépendantes	
Les événements du cycle cellulaire sont déclenchés au niveau de trois points de contrôle de régulation	
La progression du cycle cellulaire peut être bloquée aux points de contrôle dans la plupart des cellules	

CHAPITRE 2 Les organismes modèles et l'analyse du cycle cellulaire

2-0 Vue d'ensemble : l'analyse du cycle cellulaire chez plusieurs Eucaryotes	12
Les mécanismes de contrôle du cycle cellulaire sont similaires chez tous les Eucaryotes	
Les levures se multipliant par bourgeonnement ou par fission fournissent un système performant pour l'analyse génétique du contrôle du cycle cellulaire eucaryote	
Les embryons animaux à un stade précoce de développement sont utiles pour la caractérisation biochimique des cycles cellulaires simples	
La régulation de la division cellulaire chez les organismes pluricellulaires peut être analysée génétiquement chez la drosophile	
Les lignées de cellules en culture permettent d'analyser la régulation du cycle cellulaire chez les mammifères	
2-1 Le cycle vital des levures à bourgeonnement et à fission	14
Les levures à bourgeonnement et à fission se divisent grâce à des mécanismes différents	
Les cellules de levures alternent entre les états haploïde et diploïde et subissent une sporulation en réponse à un appauvrissement du milieu	
2-2 L'analyse génétique du contrôle du cycle cellulaire chez la levure	16
Les processus biologiques de la cellule sont facilement analysés par des méthodes génétiques appliquées à la levure	

Les mutants conditionnels sont utilisés pour analyser des processus essentiels du cycle cellulaire

Les gènes homologues ont des noms différents chez *S. cerevisiae* et *S. pombe*

2-3 L'embryon de *Xenopus laevis* à un stade développemental précoce 18

Les premières divisions embryonnaires chez le xénope offrent un système simplifié pour l'étude du cycle cellulaire

Des œufs non fécondés se développent par mitose à partir d'ovocytes diploïdes

Le début du cycle cellulaire embryonnaire peut être reconstitué dans un tube à essai

2-4 La mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster* 20

La drosophile permet l'analyse génétique du contrôle du cycle cellulaire chez les métazoaires

Les cellules de l'embryon de drosophile à un stade précoce de développement se divisent grâce à un cycle cellulaire simplifié

Les phases d'intermèdes (G) apparaissent vers la fin de l'embryogenèse

Les structures de la mouche adulte se forment à partir des cellules imaginaires

2-5 L'analyse du cycle cellulaire chez les mammifères 22

Le contrôle du cycle cellulaire des mammifères peut être analysé à l'aide de cellules en culture

Des mutations peuvent conduire à l'immortalisation et à la transformation des cellules de mammifères

L'inactivation d'un gène spécifique est une approche idéale pour tenter de déterminer la fonction d'une protéine dans des cellules de mammifère

2-6 Les techniques d'analyse du cycle cellulaire 24

Le stade du cycle cellulaire peut être évalué par plusieurs méthodes

Les populations de cellules peuvent être synchronisées à des stades spécifiques du cycle cellulaire

Il faut analyser la structure des protéines et le comportement des enzymes pour bien comprendre les mécanismes de contrôle du cycle cellulaire

CHAPITRE 3 Le système de contrôle du cycle cellulaire

3-0 Vue d'ensemble : le système de contrôle du cycle cellulaire 28

Le système de contrôle du cycle cellulaire est un assemblage complexe d'activités oscillantes de protéines kinases

De multiples mécanismes régulateurs gouvernent l'activité des Cdk durant le cycle cellulaire

Le système de contrôle du cycle cellulaire entraîne des changements robustes et modulables de l'activité des Cdk, de type commutation

3-1 Les kinases cycline-dépendantes 30

Les kinases cycline-dépendantes sont une petite famille d'enzymes dont l'activité nécessite des sous-unités cyclines

Le site actif des kinases cycline-dépendantes est bloqué en l'absence de cycline

3-2 Les cyclines 32

Les cyclines sont les déterminants clés de l'activité des Cdk et peuvent être classifiées en quatre groupes

Les cyclines contiennent un cœur hélicoïdal conservé

3-3 Le contrôle de l'activité des Cdk par la phosphorylation 34

L'activité intégrale des Cdk nécessite une phosphorylation par la kinase activatrice des Cdk

La fonction des Cdk est régulée grâce à une phosphorylation inhibitrice par Wee1 et une déphosphorylation par Cdc25

3-4 L'origine structurale de l'activation des Cdk 36

La conformation du site actif des Cdk est fortement réarrangée à la suite de la liaison de la cycline et de la phosphorylation par la CAK

3-5 L'adressage des substrats par les complexes Cdk-cycline 38

Les cyclines sont spécialisées pour exercer des fonctions particulières

Les cyclines peuvent interagir directement avec les substrats de la Cdk associée

	Les cyclines peuvent diriger les Cdk associées vers des positions subcellulaires spécifiques	
	Cks1 peut servir de protéine adaptatrice pour diriger les Cdk vers les phosphoprotéines	
3-6	La régulation des Cdk par des sous-unités inhibitrices	40
	Les inhibiteurs de Cdk aident à supprimer l'activité des Cdk dans la phase G1	
	Les protéines Cip/Kip se fixent aux deux sous-unités du complexe Cdk–cycline	
	Les G1-Cdk sont activées par des protéines Cip/Kip et inhibées par des protéines INK4	
3-7	Les commutateurs biochimiques dans les systèmes de signalisation	42
	Les composants du système de contrôle du cycle cellulaire sont assemblés en commutateurs biochimiques	
	Un comportement de type commutateur peut être créé grâce à différents mécanismes	
	La bistabilité est nécessaire pour un commutateur binaire efficace	
3-8	L'activation de type commutation de Cdk1	44
	L'activation de Cdk1 lors de la mitose est basée sur une rétroaction positive	
	Les commutateurs Cdk sont robustes en raison de multiples mécanismes partiellement redondants	
3-9	La dégradation des protéines dans le contrôle du cycle cellulaire	46
	De nombreux régulateurs du cycle cellulaire sont détruits par une protéolyse ubiquitine-dépendante	
	SCF catalyse l'ubiquitination de substrats phosphorylés utilisant des sous-unités interchangeable d'adressage du substrat	
3-10	Le complexe inducteur de l'anaphase	48
	L'APC déclenche le début de l'anaphase et la sortie de la mitose	
	Cdc20 active l'APC en anaphase	
	L'activité de l'APC est maintenue en G1 par la Cdh1	
	Les cibles de l'APC possèdent des séquences spécifiques de reconnaissance	
3-11	L'assemblage et la régulation d'un oscillateur du cycle cellulaire	50
	Une rétroaction négative peut produire un oscillateur répétitif	
	Des mécanismes régulés de frein permettent à l'oscillateur des Cdk de marquer une pause en G1	
3-12	Le contrôle transcriptionnel des régulateurs du cycle cellulaire	52
	Un programme séquentiel d'expression des gènes contribue au contrôle du cycle cellulaire	
	L'expression d'une grande fraction des gènes dans le génome de levure est régulée au cours du cycle cellulaire	
	Des protéines fondamentales de régulation des gènes chez la levure sont activées lors des principales transitions du cycle cellulaire	
	La famille E2F contrôle des changements dépendant du cycle cellulaire dans l'expression des gènes de métazoaires	
3-13	Programmer le système de contrôle du cycle cellulaire	54
	L'ordre des événements du cycle cellulaire est déterminé par des interactions régulatrices entre de multiples oscillateurs	
	Le système de contrôle du cycle cellulaire répond à de nombreux signaux extérieurs	

CHAPITRE 4 La duplication des chromosomes

4-0	Vue d'ensemble : la duplication des chromosomes et son contrôle	58
	La synthèse d'ADN débute au niveau des origines de réplication	
	Le système de contrôle du cycle cellulaire active les origines de réplication une seule fois au cours de chaque phase S	
	La duplication des chromosomes nécessite la duplication de la structure chromatinienne	
4-1	Les mécanismes élémentaires de la synthèse d'ADN	60
	Les deux brins d'ADN sont répliqués grâce à des mécanismes différents	

La réplication de l'ADN commence par le déroulement de l'origine et la synthèse d'une amorce

Des fragments discontinus d'ADN sont assemblés par l'ADN ligase

La télomérase synthétise l'ADN aux extrémités des chromosomes

4-2 L'origine de réplication 62

Les origines de réplication chez la levure bourgeonnante contiennent des séquences bien définies d'ADN

Outre la séquence d'ADN, les origines de réplication dans les chromosomes animaux sont définies par plusieurs autres facteurs

4-3 L'assemblage du complexe pré-réplicatif sur l'origine de réplication 64

L'origine de réplication interagit avec un complexe protéique à multiples sous-unités

L'ORC et des protéines accessoires chargent l'hélicase Mcm sur les origines

Le chargement de Mcm implique un remodelage ATP-dépendant des protéines

4-4 La régulation du complexe pré-réplicatif 66

L'assemblage des complexes pré-réplicatifs est limité à l'intermède G1 grâce à de multiples mécanismes

Chez la levure, les composants du complexe pré-réplicatif sont détruits ou inhibés en réponse à l'activité des Cdk

Chez les animaux, l'assemblage du pré-RC est contrôlé à la fois par les Cdk et l'APC

4-5 Les cyclines nécessaires à l'activation des origines de réplication chez la levure 68

Les Cdk et Cdc7 déclenchent l'amorçage de la réplication d'ADN

Chez *S. cerevisiae*, les cyclines Clb5 et Clb6 sont des activateurs clés des origines de réplication

Les cellules de levure dépourvues de cycline S peuvent répliquer leur ADN

4-6 Les cyclines nécessaires à l'activation des origines de réplication chez les métazoaires 70

Des cyclines différentes contrôlent l'amorçage de la réplication de l'ADN à des stades distincts du développement animal

La cycline A est un régulateur essentiel de l'amorçage de la réplication dans les cellules de mammifères en culture

Dans les embryons de grenouilles, la réplication de l'ADN est déclenchée par le complexe Cdk2-cycline E

Le complexe Cdk2-cycline E est un régulateur essentiel de la réplication de l'ADN chez la drosophile

4-7 Le contrôle de la réplication par la protéine kinase Cdc7-Dbf4 72

Cdc7 déclenche l'activation des origines de réplication

Cdc7 est activée au cours de la phase S par la sous-unité régulatrice Dbf4

La concentration de Dbf4 est régulée par de multiples mécanismes

4-8 L'activation de l'origine de réplication 74

La réplication commence avec le déroulement de l'ADN au niveau de l'origine de réplication

Les origines à déclenchement tardif sont régulées indépendamment

La réplication doit être terminée avant la ségrégation des chromosomes

4-9 La structure élémentaire de la chromatine 76

La chromatine est complexe et dynamique

L'unité fondamentale de la structure de la chromatine est le nucléosome

La structure de la chromatine d'ordre supérieur est contrôlée aussi par des protéines non histones, H1 et des modifications des histones

4-10 La synthèse des histones pendant la phase S 78

La synthèse des histones augmente fortement durant la phase S

La transcription des gènes d'histones augmente lors de la phase S

La maturation et la stabilité des ARNm d'histones augmentent en phase S

La concentration d'histones libres dans la cellule sert de signal de liaison entre la synthèse d'histones et la synthèse d'ADN

4-11	L'assemblage des nucléosomes sur l'ADN naissant	80
	Les nucléosomes sont distribués sur les deux nouveaux brins d'ADN derrière la fourche de réplication	
	Les facteurs d'assemblage des nucléosomes chargent les histones sur l'ADN naissant	
4-12	L'hétérochromatine au niveau des télomères et des centromères	82
	L'hétérochromatine est transmise grâce à des mécanismes épigénétiques	
	Les télomères sont empaquetés suivant une structure héréditaire de la chromatine	
	Le centromère spécifie une forme héréditaire et mal comprise de l'hétérochromatine	
4-13	Les mécanismes moléculaires de la duplication de l'hétérochromatine	84
	La duplication de la structure de l'hétérochromatine implique des protéines qui reconnaissent et favorisent la modification localisée des histones	
	Les protéines Sir forment un polymère héréditaire au niveau des télomères de <i>S. cerevisiae</i>	
	HP1 peut organiser la structure héréditaire de la chromatine au niveau du centromère et d'autres régions	
	La cohésion des chromatides sœurs en phase S prépare la cellule à la mitose	

CHAPITRE 5 Le début de la mitose : préparer les chromosomes en vue de la ségrégation

5-0	Vue d'ensemble : les événements de la mitose	88
	Les événements principaux de la mitose sont la séparation et la ségrégation des chromatides sœurs	
	Les événements du début de la mitose correspondent au stade de la ségrégation des chromatides sœurs	
	La fin de la mitose commence avec la ségrégation des chromatides sœurs	
5-1	Une vue d'ensemble : les principes de la régulation de la mitose	90
	La phosphorylation et la protéolyse contrôlent l'avancée dans la mitose	
	Les événements mitotiques doivent être achevés	
	L'entrée et la sortie de la mitose sont des transitions régulatrices essentielles avec une importance variable suivant les espèces	
5-2	Les cyclines qui déclenchent l'entrée en mitose chez la levure	92
	Les complexes Cdk-cycline déclenchent l'entrée en mitose chez tous les Eucaryotes	
	Les cellules de <i>S. pombe</i> déclenchent la mitose avec une seule cycline mitotique	
	Deux paires de cyclines mitotiques contrôlent la mitose chez <i>S. cerevisiae</i>	
5-3	Les cyclines qui déclenchent l'entrée en mitose chez les métazoaires	94
	Chez les métazoaires, la mitose est gouvernée par les cyclines A et B	
	Chez les vertébrés, la mitose est gouvernée par de multiples formes des cyclines A et B	
	Le complexe actif Cdk1-cycline B1 passe du cytoplasme au noyau en fin de prophase	
	Les cyclines A et B des vertébrés déclenchent différents événements mitotiques	
5-4	La régulation des Cdk mitotiques par Wee1 et Cdc25	96
	Les complexes Cdk1-cycline B sont activés rapidement par déphosphorylation au début de la phase M	
	Les multiples kinases apparentées à Wee1 et les phosphatases apparentées à Cdc25 gouvernent l'activité de Cdk1 dans les cellules animales	
5-5	L'activation de type commutation du complexe Cdk1-cycline B lors de la mitose	98
	L'activation de Cdk1 pendant la mitose implique de multiples boucles de rétroaction positive	
	Cdc25B et le complexe Cdk-cycline A aident à déclencher l'activation du complexe Cdk1-cycline B	
5-6	La localisation des régulateurs de la mitose dans la cellule	100
	Les complexes Cdk1-cycline B1 sont régulés par des changements dans leur position à l'intérieur de la cellule	

La position des complexes Cdk1-cycline B1 est contrôlée par la phosphorylation de la cycline B1

La localisation de Cdc25 est régulée par phosphorylation

L'activation du complexe Cdk1-cycline B1 et son accumulation dans le noyau sont en partie interdépendantes

5-7 Les protéines kinases des familles Polo et Aurora 102

Les kinases de type polo (Plk) aident à contrôler l'assemblage du fuseau et la sortie de la mitose

La fonction du fuseau et la ségrégation des chromatides sœurs sont contrôlées en partie par les kinases aurora

5-8 Les préparatifs en vue de la mitose : la cohésion des chromatides sœurs 104

Les chromatides sœurs sont maintenues ensemble par deux mécanismes

La cohésine est essentielle pour la cohésion des chromatides sœurs

La cohésion est mise en place pendant la réplication de l'ADN

La suppression de la concaténation de l'ADN prépare les chromatides sœurs à la séparation

5-9 L'entrée en mitose : la condensation et la résolution des chromatides sœurs 108

Les chromosomes sont fortement réorganisés au cours de la mitose

Les complexes de condensine déclenchent la condensation des chromosomes et leur résolution

5-10 Régulation de la condensation et de la résolution des chromosomes 110

Les Cdk mitotiques agissent sur la condensine pour gouverner le déroulement de la condensation des chromosomes

La résolution des chromatides sœurs est gouvernée par Plk et aurora B dans les cellules animales

CHAPITRE 6 L'assemblage du fuseau mitotique

6-0 Vue d'ensemble : le fuseau mitotique 112

La ségrégation des chromosomes dépend du fuseau mitotique

Le fuseau mitotique doit être bipolaire

De multiples mécanismes sont responsables de l'assemblage du fuseau

6-1 La structure et le comportement des microtubules 114

Les microtubules sont des polymères formés de sous-unités de tubuline

Les microtubules présentent une instabilité dynamique

6-2 La nucléation, la stabilité et la motilité des microtubules 116

Les microtubules cellulaires se forment à partir de complexes protéiques préformés qui sont généralement concentrés dans un centre d'organisation des microtubules

Les microtubules sont gouvernés par des protéines stabilisatrices et déstabilisatrices

Les moteurs protéiques se déplacent le long des microtubules

6-3 Le centrosome et le corpuscule polaire du fuseau 118

Le cycle du centrosome ressemble au cycle des chromosomes

Le comportement des centrosomes est déterminé par les centrioles

Le corpuscule polaire de la levure est enchâssé dans l'enveloppe nucléaire

6-4 Le contrôle de la duplication des centrosomes 120

La duplication du centrosome et du corpuscule polaire débute en fin de G1 à l'aide des G1/S-Cdk

La duplication des centrosomes a souvent lieu une fois par cellule

6-5 Le kinétochore 122

Le kinétochore est le principal site de fixation des chromosomes aux microtubules

Le kinétochore offre un attachement stable à une extrémité + dynamique d'un microtubule

6-6 Les premières étapes de l'assemblage du fuseau mitotique 124

L'assemblage du fuseau commence lors de la prophase

Lors de la mitose, les microtubules sont hautement dynamiques

La séparation des centrosomes induit l'assemblage du fuseau mitotique
La maturation des centrosomes intensifie l'organisation des microtubules lors de la mitose

- 6-7 La rupture de l'enveloppe nucléaire** 126
L'enveloppe nucléaire est formée de deux membranes reposant sur un support protéique
La rupture de l'enveloppe nucléaire commence au niveau des pores nucléaires
Le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi sont réorganisés lors de la mitose
- 6-8 Le rôle des chromosomes mitotiques dans l'assemblage du fuseau** 128
Les fuseaux s'auto-organisent autour des chromosomes
Les microtubules peuvent être stabilisés par un gradient de Ran-GTP autour des chromosomes
- 6-9 L'attachement des chromatides sœurs au fuseau** 130
Les centrosomes recherchent et capturent les kinétochores lors de la prométaphase
Certains microtubules du kinétochore prennent leur origine au niveau de celui-ci
La fixation des chromosomes crée une tension entre les kinétochores frères
- 6-10 La bi-orientation des chromatides sœurs** 132
La fixation des microtubules du kinétochore est stabilisée par une tension
Aurora B est nécessaire à la correction des attachements syntéliques
Les attachements mérotéliques sont traités par de multiples mécanismes
- 6-11 Les forces responsables du déplacement des chromosomes** 134
De multiples forces agissent sur les chromosomes présents dans le fuseau
Le kinétochore joue un rôle important dans la création de la force exercée en direction des pôles
Le flux de microtubules crée une force en direction des pôles
Une force d'éjection polaire est créée par les bras des chromosomes
- 6-12 La congression des chromosomes** 136
Les oscillations des chromosomes pendant la prométaphase sont créées par des changements de l'état des kinétochores
Le flux de microtubules pourrait déclencher l'alignement des chromosomes dans le plan équatorial

CHAPITRE 7 La fin de la mitose

- 7-0 Vue d'ensemble : la fin de la mitose** 140
Les derniers événements de la mitose se déroulent pendant l'anaphase et la télophase
La transition métaphase-anaphase débute grâce à l'ubiquitination et à la destruction de protéines régulatrices
La déphosphorylation des cibles des Cdk déclenche les événements de la fin de la phase M
L'APC^{Cdc20} déclenche l'inactivation des Cdk
- 7-1 L'amorçage de l'anaphase : l'activation de l'APC** 142
L'activation de l'APC^{Cdc20} au début de la mitose est essentielle au déroulement de l'anaphase
La phosphorylation déclenche l'activation de l'APC^{Cdc20} en début de mitose
- 7-2 L'amorçage de l'anaphase : le contrôle du fuseau** 144
Les kinétochores non liés produisent un signal qui empêche l'anaphase
Le système de contrôle du fuseau surveille les déficiences dans l'attachement des microtubules et la tension des kinétochores
- 7-3 L'inhibition de l'APC^{Cdc20} par le système de contrôle du fuseau** 146
Les kinétochores non fixés catalysent la formation de complexes inhibiteurs du signal
Le signal du système de contrôle du fuseau est rapidement supprimé après la liaison des kinétochores
- 7-4 Le contrôle de la séparation des chromatides sœurs** 148
La séparase est inhibée avant l'anaphase par la sécurine

7-5	Dans les cellules de vertébrés, Cdk1 inhibe la séparase par phosphorylation Le contrôle de la fin de la mitose chez la levure bourgeonnante, <i>S. cerevisiae</i>	150
	L'inactivation des Cdk lors de la mitose chez <i>S. cerevisiae</i> n'est pas seulement due à l'APC ^{Cdc20}	
	La protéine phosphatase Cdc14 est nécessaire à l'achèvement de la mitose chez la levure bourgeonnante	
7-6	Le contrôle des événements de l'anaphase	152
	Le fuseau anaphasique assure la ségrégation des chromosomes	
	La déphosphorylation des cibles des Cdk gouverne le comportement du fuseau pendant l'anaphase	
7-7	Le contrôle de la télophase	154
	La déphosphorylation des substrats des Cdk déclenche les étapes finales de la mitose	
	La désagrégation du fuseau est l'événement central de la télophase	
	L'assemblage de l'enveloppe nucléaire commence autour des chromosomes individuels	

CHAPITRE 8 La cytokinèse

8-0	Vue d'ensemble : la cytokinèse	158
	La cytokinèse distribue les noyaux fils aux cellules séparées	
	La cytokinèse dépend d'un anneau contractile et d'un dépôt membranaire	
	Le plan de clivage est positionné entre les noyaux fils	
	Le déroulement de la cytokinèse est coordonné avec l'achèvement de la mitose	
8-1	L'anneau actine-myosine	160
	Les faisceaux d'actine s'assemblent au niveau du site de division cellulaire	
	La force est créée dans l'anneau contractile par la myosine II, une protéine non musculaire	
	La formation des filaments d'actine dépend des formines	
8-2	L'assemblage et la contraction de l'anneau actine-myosine	162
	La fonction de l'anneau contractile dépend de facteurs accessoires dont l'importance varie selon l'espèce	
	La contraction de l'anneau actine-myosine est régulée par l'activation de la myosine II	
	La GTPase Rho contrôle le comportement de l'actine et de la myosine au niveau du site de clivage	
8-3	Le dépôt de membrane et de paroi cellulaire au niveau du site de division cellulaire	164
	Le dépôt de membrane est nécessaire pendant la cytokinèse	
	L'addition de membrane a lieu en parallèle avec la contraction de l'actine et de la myosine	
8-4	Le positionnement et le déroulement dans le temps de la cytokinèse chez la levure	166
	Les préparatifs en vue de la cytokinèse chez <i>S. cerevisiae</i> commencent en fin de G1	
	La levure à fission utilise le noyau pour marquer le site de division en début de mitose	
8-5	Le positionnement et le déroulement dans le temps de la cytokinèse dans les cellules animales	168
	Les signaux émis par le fuseau mitotique déterminent le site de clivage dans les cellules animales	
	De multiples composants régulateurs au niveau du fuseau central participent au contrôle de la cytokinèse	
	La cytokinèse est coordonnée à la mitose par le fuseau et l'inactivation de Cdk1	
8-6	La spécialisation de la cytokinèse dans le développement animal	170
	La cytokinèse peut être bloquée ou incomplète à certains stades du développement	

La cellularisation est une forme spécialisée de la cytokinèse

8-7 La division cellulaire asymétrique

172

Le positionnement asymétrique du fuseau donne lieu à des cellules filles de tailles inégales

Des forces inégales exercées sur les pôles sous-tendent le positionnement asymétrique du fuseau mitotique

L'orientation de la division cellulaire est contrôlée par le fuseau mitotique

CHAPITRE 9 La méiose

9-0 Vue d'ensemble : la méiose

176

La reproduction sexuée repose sur la fusion de cellules haploïdes

Le programme méiotique implique deux cycles de ségrégation des chromosomes

La recombinaison homologue est une caractéristique importante de la méiose

Les défauts dans la méiose conduisent à l'aneuploïdie

9-1 La régulation des premiers événements de la méiose chez la levure

178

Le programme méiotique est surveillé en de multiples points de contrôle

Le facteur transcriptionnel Ime1 déclenche le programme méiotique chez *S. cerevisiae*

L'entrée dans le programme méiotique est déclenchée par la protéine kinase Ime2

9-2 La recombinaison homologue au cours de la méiose

180

La recombinaison homologue est une caractéristique centrale de la prophase méiotique

9-3 L'appariement des homologues pendant la prophase méiotique

182

Les étapes de la prophase méiotique sont définies par des caractéristiques cytologiques

L'appariement des homologues a lieu durant deux stades successifs

9-4 La formation des chiasmas en fin de prophase méiotique

184

Quelques sites de recombinaison sont sélectionnés pour la formation des crossing-over au stade zygotène

Les sites des crossing-over organisent le complexe synaptonémal chez certaines espèces

Les chiasmas apparaissent au stade diplotène

9-5 Le contrôle de l'entrée dans la première division méiotique

186

La méiose I est déclenchée par l'activité des M-Cdk

L'entrée dans la première division méiotique dans les cellules animales est contrôlée au stade diplotène

Ndt80 et Cdk1 induisent l'engagement dans les divisions méiotiques chez *S. cerevisiae*

Des défauts de la recombinaison bloquent l'entrée en méiose I

9-6 L'attachement des chromosomes pendant la méiose I

188

Les paires d'homologues sont bi-orientées sur le premier fuseau méiotique

La bi-orientation des homologues dépend de la cohésion des bras des chromatides sœurs

La liaison des homologues n'implique pas de chiasma chez certaines espèces

9-7 La ségrégation des chromosomes pendant la méiose I

190

La perte de la cohésion des bras des chromatides sœurs déclenche l'anaphase I

Le système de contrôle du fuseau participe au contrôle de l'anaphase I

La cohésion centromérique est protégée du clivage pendant la méiose I

9-8 La fin de la méiose

192

La méiose I est suivie de la méiose II

L'inactivation partielle de Cdk1 a lieu après la méiose I

Le programme méiotique est coordonné à la gamétogenèse

CHAPITRE 10 Le contrôle de la prolifération et de la croissance des cellules

- 10-0 Vue d'ensemble : le contrôle de la prolifération et de la croissance des cellules** 196
- La prolifération cellulaire est surveillée au niveau d'un point de contrôle situé en fin de G1
- L'avancée dans le point de contrôle Start dépend d'une vague irréversible d'activité des Cdk
- L'avancée dans le point Start nécessite des changements de l'expression des gènes
- La division cellulaire est souvent coordonnée à la croissance cellulaire
- 10-1 L'activation de l'expression des gènes au point Start chez *S. cerevisiae*** 198
- Les protéines régulatrices des gènes SBF et MBF déclenchent l'expression de gènes spécifiques de Start chez la levure
- SBF et MBF sont activées par le complexe Cdk1-Cln3 au point Start
- De faibles changements dans la quantité de Cln3 facilitent le déclenchement de l'entrée dans le cycle cellulaire
- SBF et MBF sont inactivées en phase S par des complexes Cdk1-Clb
- 10-2 L'activation des S-Cdk chez *S. cerevisiae*** 200
- Les G1/S-Cdk déclenchent l'activation des S-Cdk
- La phosphorylation de Sic1 en de multiples sites crée une activation des S-Cdk de type commutation
- Les G1/S et S-Cdk collaborent pour inactiver l'APCCdh1 après Start
- 10-3 Le contrôle extracellulaire de Start chez la levure : la transmission du signal par les facteurs de conjugaison** 202
- Les facteurs de conjugaison chez la levure induisent l'arrêt du cycle cellulaire en G1
- Far1 remplit de multiples rôles dans les cellules en cours de prolifération et dans les cellules interrompues
- La phosphorylation de Far1 est déclenchée par une voie de transmission du signal utilisant les protéines G
- 10-4 L'activation de l'expression des gènes G1/S au point de contrôle Start chez les animaux** 204
- Les facteurs transcriptionnels E2F aident à contrôler l'expression des gènes chez les animaux
- La stimulation de l'expression des gènes G1/S résulte de la combinaison d'une activation accrue de certains gènes et d'une répression réduite d'autres gènes
- La fonction de E2F est régulée par les protéines pRB
- 10-5 La régulation des complexes E2F-pRB** 206
- L'expression des gènes G1/S au point de contrôle Start implique le remplacement des E2F répresseurs par des E2F activatrices
- La phosphorylation des protéines pRB libère E2F
- Les multiples mécanismes d'activation de E2F fournissent une régulation robuste de Start
- 10-6 La signalisation par les mitogènes dans les cellules animales** 208
- Les mitogènes extracellulaires contrôlent le taux de division cellulaire chez les animaux
- Les récepteurs activés des mitogènes recrutent des complexes de signalisation au niveau de la membrane cellulaire
- Ras et Myc sont des composants de nombreuses voies de transmission du signal impliquant des mitogènes
- L'activation de la PI3 kinase participe au déclenchement de la mitogenèse
- 10-7 L'activation des G1-Cdk par les mitogènes** 210
- Les voies de transmission du signal impliquant les mitogènes conduisent à l'activation des complexes Cdk-cycline D
- Les mitogènes contrôlent la localisation des Cdk-cyclines et leur destruction
- Les mitogènes et les anti-mitogènes contrôlent les concentrations des protéines inhibitrices des Cdk

10-8	Activation des complexes G1/S– et S–Cdk dans les cellules animales	212
	L'activation des G1/S–Cdk en Start dépend du retrait de l'inhibiteur p27	
	L'activation du complexe Cdk2–cycline A est déclenchée en partie par l'inhibition de l'APC	
10-9	Contrôle de la prolifération cellulaire au cours du développement	214
	Des signaux développementaux limitent la division cellulaire à des régions embryonnaires spécifiques	
	Les divisions embryonnaires sont limitées par la disparition de régulateurs clés du cycle cellulaire	
10-10	Vue d'ensemble : la coordination de la division et de la croissance cellulaires	216
	La division et la croissance cellulaires sont des processus distincts	
	La croissance cellulaire est régulée par des nutriments extracellulaires et des facteurs de croissance	
	La croissance et la division cellulaires sont coordonnées par de multiples mécanismes	
	La taille d'une cellule dépend de son contenu génomique	
10-11	Le contrôle de la croissance cellulaire	218
	La vitesse de croissance cellulaire est déterminée principalement par la vitesse de synthèse protéique	
	Des nutriments extracellulaires et des facteurs de croissance stimulent la croissance cellulaire en activant la protéine kinase TOR	
	TOR affecte la croissance cellulaire essentiellement en stimulant la synthèse des protéines	
	Les facteurs de croissance stimulent la synthèse protéique par l'activation de la PI3 kinase	
10-12	La coordination de la croissance et de la division cellulaires chez la levure	220
	La croissance et la division cellulaires chez la levure sont étroitement couplées	
	Les cellules de levure enregistrent les vitesses de traduction comme un indicateur indirect de la taille des cellules	
	Les seuils de croissance sont rapidement ajustables	
10-13	La coordination de la croissance et de la division dans les cellules animales	222
	La croissance et la division sont coordonnées par de multiples mécanismes dans les cellules animales	
	La division dépend de la croissance dans de nombreuses cellules animales	
	La croissance et la division dans les cellules animales sont parfois contrôlées indépendamment	
10-14	Le contrôle de la mort cellulaire	224
	Le nombre de cellules animales est déterminé par un équilibre entre la naissance des cellules et leur mort	
	Les facteurs de survie suppriment la voie mitochondriale de l'apoptose	
	Des lésions dans l'ADN et d'autres perturbations peuvent déclencher l'apoptose	

CHAPITRE 11 La réponse aux lésions de l'ADN

11-0	Vue d'ensemble : la réponse aux lésions de l'ADN	228
	La réponse aux lésions de l'ADN aide à conserver le génome	
	L'ATR et l'ATM sont des protéines kinases conservées au cœur de la réponse aux lésions de l'ADN	
	Les défauts de réplication provoquent une réponse aux lésions de l'ADN	
11-1	La détection et la réparation des lésions de l'ADN	230
	L'ADN peut être endommagé de nombreuses façons	
	Les systèmes de réparation par excision de bases et de nucléotides permettent la réparation de lésions nucléotidiques	
	Les cassures double-brin sont réparées essentiellement par deux mécanismes	
11-2	La réponse aux lésions de l'ADN : le recrutement d'ATR et d'ATM	232
	L'ATR est nécessaire pour une réponse à de multiples formes de lésions	

L'ATM est spécialisée dans la réponse aux cassures double-brin n'ayant pas subi de maturation

11-3 La réponse aux lésions de l'ADN : les adaptateurs, Chk1 et Chk2 234

Des complexes protéiques s'assemblent au niveau des sites de lésion de l'ADN pour coordonner la réparation de l'ADN et la réponse aux lésions

Un complexe de type PCNA est nécessaire à la réponse aux lésions de l'ADN par l'intermédiaire de l'ATR

Des protéines adaptatrices relient les lésions d'ADN à l'activation de Chk1 et Chk2

11-4 L'activation de p53 par une lésion de l'ADN 236

p53 est responsable de l'inhibition à long terme de la prolifération cellulaire dans les cellules animales

Les principaux régulateurs de p53 comprennent Mdm2, p300 et ARF

Les kinases de réponse aux lésions de l'ADN phosphorylent p53 et Mdm2

11-5 Les conséquences des lésions de l'ADN sur l'avancée dans le point de contrôle Start 238

Les lésions de l'ADN bloquent l'avancée dans le cycle cellulaire en de multiples points

Les lésions de l'ADN ont des effets mineurs sur l'avancée dans le point de contrôle Start chez *S. cerevisiae*

Les lésions de l'ADN dans les cellules de vertébrés entraînent un arrêt durable en G1

p53 a des effets différents suivant le type cellulaire

11-6 Les conséquences des lésions de l'ADN sur les fourches de réplication 240

Une réponse aux lésions de l'ADN est déclenchée au niveau des fourches de réplication pendant la phase S

L'ATR est le déclencheur principal de la réponse aux fourches de réplication arrêtées

La réponse aux lésions de l'ADN stabilise la fourche de réplication

11-7 Les conséquences des lésions de l'ADN sur la synthèse d'ADN et la mitose 242

Les lésions de l'ADN au cours de la phase S bloquent le déclenchement des origines de réplication

Des lésions dans l'ADN bloquent l'entrée en mitose chez la plupart des Eucaryotes

Les lésions de l'ADN bloquent l'anaphase chez *S. cerevisiae*

11-8 Les réponses aux perturbations mitogéniques et télomériques 244

Les signaux d'hyperprolifération provoquent l'activation de p53

Les déséquilibres dans les stimulus mitogéniques induisent une sénescence répllicative dans les cellules murines

La dégénérescence des télomères induit l'arrêt du cycle cellulaire dans les cellules humaines

CHAPITRE 12 Le cycle cellulaire et le cancer

12-0 Vue d'ensemble : les déficiences du cycle cellulaire dans le cancer 248

Les cellules cancéreuses ne suivent pas les règles communautaires des tissus

La progression du cancer est un processus évolutif déclenché par des mutations géniques

L'instabilité génétique accélère la progression du cancer

12-1 Les mutations géniques qui provoquent des cancers 250

Les mutations dans les oncogènes et les suppresseurs de tumeurs stimulent la progression tumorale

Les oncogènes peuvent être activés par différents mécanismes

De nombreuses mutations sont nécessaires pour paralyser les gènes suppresseurs de tumeurs

Le cancer peut être déclenché par des mécanismes différents de la mutation génique

12-2 La spécificité des tissus dans le cancer 252

Les cancers forment un groupe complexe de maladies

L'origine moléculaire de la tumorigenèse peut varier d'un tissu à l'autre

12-3 La stimulation de l'entrée dans le cycle cellulaire dans les cellules cancéreuses 254

Les cellules tumorales sont indépendantes des mitogènes et résistantes aux anti-mitogènes

La régulation des gènes G1/S est déficiente dans la plupart des cancers

Des défauts mitogéniques multiples sont nécessaires à la formation des tumeurs

12-4 La croissance et la survie des cellules dans les tumeurs 256

La croissance cellulaire est stimulée dans les tumeurs

Les cellules tumorales sont moins dépendantes des facteurs de survie que les cellules normales

La différenciation est souvent inhibée dans les cellules tumorales

Les cellules tumorales sont résistantes à la réponse par hyperprolifération aux perturbations

12-5 L'instabilité génétique dans le cancer 258

La plupart des cellules cancéreuses possèdent des génomes instables

Des défauts dans la réponse aux lésions de l'ADN induisent une instabilité génétique dans les cancers

L'instabilité génétique résulte parfois d'un taux accru de mutations ponctuelles

L'instabilité chromosomique est la forme principale d'instabilité génétique

12-6 Les télomères et l'instabilité structurale des chromosomes 260

Des réponses déficientes aux lésions de l'ADN peuvent créer une instabilité chromosomique

Des télomères dégénèrescents peuvent créer une instabilité chromosomique

12-7 L'instabilité du nombre de chromosomes 262

Les cellules cancéreuses deviennent souvent aneuploïdes en passant par un intermédiaire tétraploïde

Les cellules cancéreuses possèdent souvent des nombres excessifs de centrosomes

Des mutations dans les composants du fuseau mitotique contribuent à l'instabilité chromosomique

12-8 La progression du cancer 264

De nombreuses voies mènent à des cancers malins

La progression du cancer du colon commence généralement par des mutations dans le gène APC

Deux formes d'instabilité génétique provoquent l'avancée du cancer colorectal

12-9 Arrêter le cancer 266

Réduire la mortalité due au cancer commence par la prévention et un diagnostic précoce

Les thérapies doivent tuer les cellules cancéreuses mais laisser les cellules saines intactes

Une compréhension détaillée de l'origine moléculaire du cancer pourrait permettre d'élaborer des thérapies rationnelles et plus spécifiques du cancer

Glossaire 269

Références 275

Index 285