**Cours de vie et mort cellulaire**

**M1 immunologie moléculaire et cellulaire**

**Mme HADDAD**

**1er CHAPITRE**

**Régulation du cycle cellulaire**

La régulation du cycle cellulaire à deux fonctions:

1. **Le maintien de l’ordre rigoureux des phases** et le **contrôle précis des phases de transition** (G1/S-G2/M) qui dépend principalement des protéines **Cdk et cyclines.**
2. **La surveillance de mécanismes fondamentaux**: la qualité de l’ADN, la réplication de l’ADN, la position des chromosomes. Cette surveillance est exécutée au niveau des points de contrôle.

**I- Contrôle des phases du cycle cellulaire**

**I-1 Les Cdk (Cyclin dependent kinases)**

Ce sont des kinases dépendantes des cyclines.

Ces protéines kinase jouent un rôle essentiel dans le déclenchement, le contrôle et la succession harmonieuse des différentes phases du cycle.

Les Cdk sont actives uniquement sous forme d’un **complexe** entre une sous **unité catalytique Cdk est une sous unité régulatrice cycline**

**I-2 Les molécules activatrices des Cdk**

**a) Les Cdc 25 A, B, C (Cell division cycle)**

**b) Le complexe CAK (Cdk activating Kinases)**

**c) POLO K**

**I-3 Les molécules inhibitrices des Cdk**

**a) Les CKI (Cdk inhibitors)**

**\*Les membres de la famille INK4 : P16 (INK 4a), P15 (INK4b), P18 (INK4c), P19(INK4d)**

**\*Les membres de la famille CIP/KIP : P21CIP1, P27 KIP1, P57 KIP2**

**b) La Kinase wee**

**II- Points de contrôle du cycle cellulaire**

Les points de contrôle permettent la surveillance des aspects fondamentaux :

L’état des molécules d’ADN avant, pendant et après la réplication: **DDCP** (DNA Damage Check Point).

L’achèvement total de la réplication avant l’entrée en mitose: **RCP** (Replication Check Point).

Le bon positionnement de tous les chromosomes sur la plaque équatoriale avant la séparation des chromatides sœurs: **MCP** (Mitotic Check Point).

**II-1- Le point de contrôle G1/S**

Lorsque la cellule est en G1, des cassures des brins d’ADN peuvent se produire ce qui provoque **l’arrêt du cycle cellulaire en G1** par l’activation du point de contrôle G1/S, la cellule fait en sorte que la phase S ne soit pas déclenchée.

Pour cela, **des molécules interviennent pour bloquer l’activation des Cdk2/cyclineE et Cdk2/cyclineA**.

**II-2- Le point de contrôle G2/M**

La cellule ne peut se diviser que **si la réplication est complètement achevée** et que **si l’ADN ne comporte aucune anomalie**, sinon le cycle est bloqué et la transition G2/M n’est pas réalisée.

Des signaux comme des brins d’ADN simple brins produits au niveau des fourches de réplication, bloquent le cycle en G2.

Si la réplication est inachevée, c'est la kinase **ATR (**Ataxia Telangiectasia and Rad3-related) qui intervient

**II-3- Le point de contrôle métaphase-anaphase**

Un système de contrôle SAC (Spindle Assembly Checkpoint) permet la vérification de l’attachement des chromosomes au fuseau et empêche la cellule d’entrer en anaphase tant que tous les chromosomes ne sont pas correctement orientés en une plaque métaphasique. Le mécanisme fonctionne même lorsqu’un seul chromosome n’est pas à sa place.

**III- Les complexes cdk/cycline et évènements du cycle cellulaire**

**III-1 La phase G1**

Les complexes Cdk4/cycline D et Cdk6/cycline D inhibent la protéine Rb par phosphorylation ce qui permet la libération de E2F et la transcription des gènes Cdk2, cycline E et A.

**III-2 La phase G0**

C’est une phase de repos mitotique, elle se caractérise par l’absence des cyclines.

**III-3 La transition G1/S**

La préparation à la transition G1/S commence tout d’abord par l’assemblage d’un **complexe pré réplicatif** **(pré-RC)** au niveau des origines de réplication. L’ORC (Origin Recognition Complex).

**III-4 La phase S**

Parallèlement à la réplication de son ADN la cellule doit, avant chaque division, assurer la duplication de son centrosome. Celle-ci a lieu en phase S au moment de la réplication de l’ADN.

**III-5 La phase G2**

Le complexe Cdk1/cycline A est active en G2, mais ses fonctions demeurent inconnues. Sa participation à l’activation de Cdk1/ cycline B est une hypothèse.

**III-6 La transition G2/M**

Elle est caractérisée par le début de la condensation des chromosomes.

**III-7 La prophase**

Caractérisée par

\*La condensation des chromosomes.

**\***Le désassemblage du nucléole par la phosphorylation de plusieurs protéines nucléolaires par Cdk1.

**III-8 La prométaphase**

C’est la période de formation du fuseau et du début d’alignement des chromosomes. Elle se caractérise par :

\*Le désassemblage de l’enveloppe nucléaire par la phosphorylation des **lamines nucléaires** par le MPF.

\*La phosphorylation par le MPF ce qui provoque son désassemblage.

 \*La phosphorylation des protéines intrinsèques de la membrane nucléaire interne par le MPF.

**III-9 La transition métaphase/anaphase**

Plusieurs phosphorylations sont impliquées dans la séparation des chromatides.

**III-10 La transition anaphase/télophase**

La poursuite du cycle cellulaire en télophase dépend d’un groupe de protéines (**mitotic exit network**) qui permet l’activation de la phosphatase Cdc14 (une protéine localisée en interphase dans le nucléole).

**III-11 La cytodiérèse**

La cytodiérèse est l’étape finale de la division qui conduit à l’individualisation des deux cellules-filles. Elle est caractérisée par la mise en place d’un **anneau contractile** contenant de l’actine, de la myosine et d’autres protéines.

**2ème CHAPITRE**

**La différenciation cellulaire**

**I LES CELLULES SOUCHES**

Une cellule soucheest une cellule **indifférenciée** qui peut donner des cellules **spécialisées** par **différenciation** et qui reste capable de se diviser tout au long de la vie, assurant le **renouvellement** des cellules d’un individu.

**I-1 DIFFÉRENTS TYPES DE CELLULES SOUCHES**

On distingue quatre catégories de cellules souches en **fonction de la diversité des types cellulaires auxquels elles peuvent donner naissance** :

**I-1-1 les cellules souches totipotentes:** les blastomères (cellules issues des premières divisions de l’œuf fécondé jusqu’au 4ème jour **(stade morula**) **peuvent donner naissance à un individu complet** car elles sont capables de participer à la formation de tous les tissus d’un individu adulte.

**I-1-2 les cellules souches pluripotentes: peuvent donner tous les types cellulaires** mais elles ne peuvent pas former un individu. Elles sont capables **de se différencier en  n'importe quelles cellules d'un des trois feuillets embryonnaires (ectoderme, mésoderme et endoderme).**

**I-1-3 les cellules souches multipotentes: ne produisent qu’un nombre restreint de types cellulaires**. Exemple : les cellules souches de la moelle osseuse (**cellules hématopoïétiques**) donnent naissance aux globules rouges, aux différents types de globules blancs et aux plaquettes.

**I-1-4 les cellules souches unipotentes*:* ne produisent qu’une seule sorte de cellules différenciées** comme la peau, le foie, la muqueuse intestinale.

**I-2 ORIGINE DES CELLULES SOUCHES**

**I-2-1 les cellules souches embryonnaires**:

Elles sont des cellules **souches pluripotentes** présentes dans l’embryon jusqu’au stade **blastocyste** (5 à 7jours) où elles constituent la masse cellulaire interne.

**I-2-2 les cellules souches fœtales:**

C’est un type de cellules **souches multipotentes** d’origine fœtale, issues de **tissus foetaux** à un stade beaucoup plus tardif que le stade de blastocyste.

**I-2-3 les cellules souches adultes:**

Ce sont des cellules indifférenciées **présentes au sein de tissus qui sont composés en majorité de cellules différenciées.**

**II LA DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE**

**La différenciation cellulaire** est le processus par lequel **les cellules se spécialisent** en un type cellulaire particulier, identifiable par **l’expression de gènes spécifiques** et par des **caractéristiques morphologiques** qui lui sont propres.

**II-1 Les différents niveaux de différenciation**

**II-1-1 Différenciation au niveau tissulaire**

**II-1-2 Différenciation au niveau cellulaire**

**II-1-3 Différenciation au niveau génétique**

**II- 2 Caractéristiques de la différenciation cellulaire**

\* La différenciation **est induite par des signaux extérieurs** à la cellule et par **un programme de détermination interne.**

\* Elle est irréversible.

**\*** Elle dépend de plusieurs facteurs :

- les coordonnées spatiales de la cellule.

-l’ identité tissulaire (feuillet embryonnaire).

-la capacité de prolifération cellulaire et la réalisation de mouvements morphogénétiques.

-l'expression de gènes spécifiques et l'inhibition des autres.

-l'apoptose :

**II-3 Étapes de la différenciation**

**II-3-1 La totipotence**

Les cellules totipotentes sont caractérisées par un **indice mitotique élevé** et donc **des cycles cellulaires courts** avec des **phases G1 et G2 réduites.**

Étant donné que presque **seuls les gènes impliqués dans la division cellulaire sont exprimés** dans les cellules totipotentes, celles-ci **ne présentent pas de caractères morphologiques spécialisés.**

**II-3-2 La détermination**

Une cellule déterminée est **engagée dans une voie de différenciation** mais il **n'y a pas encore de modifications structurales ou fonctionnelles visibles.**

**II-3-3 La différenciation**

La différenciation **est induite par des signaux extérieurs** et par **un programme d'expression de gênes.** La cellule différenciée est bloquée en **G0**.

**II-4 Mécanismes moléculaires et cellulaires de la différenciation**

**II-4 -1 Les mitoses asymétriques**

Ce sont des mitoses qui génèrent des cellules filles qui **diffèrent par leurs constituants cytoplasmiques ou membranaires**. Elles sont à l’origine de **l’hétérogénéité phénotypique**.

**II-4 -2 Les inductions**

2 types d’induction:

**a- Les inductions instructives**

**Les cellules inductrices** émettent un signal (hormone, facteur de croissance) qui entraîne **l’expression de nouveaux gènes par les cellules cibles**. Cette activation génique permet le **changement du phénotype** cellulaire et la **différenciation.**

**b- Les inductions permissives**

Regroupent **les interactions** par les molécules d’adhérence et les jonctions intercellulaires (gap junction).

**II- 4-3 Contrôle de la transcription**

La spécialisation cellulaire requiert **la synthèse préférentielle de certaines protéines spécifiques.**

Chaque cellule eucaryote **n’exprime qu’un petit pourcentage des gènes qu’elle contient** et **les cellules de différents tissus expriment différents groupes de gènes.**

La différenciation est **contrôlée au niveau de la transcription**. **L’ARN pol II n’a pas de spécificité pour les gènes** mais **elle a une fonction universelle** puisque elle est capable de transcrire tous les gènes de l’organisme.

Ainsi la **spécificité de la transcription ne dépend pas de l’ARN pol II**, elle dépend de plusieurs facteurs:

**IV-4-3-1 Régulation en Cis (séquences d’ADN qui régulent la transcription)**

**a-Modification des histones:**

Ces modifications sont essentiellement transitoires, elles modifient la structure de la chromatine, ce qui permet les interactions ADN-protéines lors de la réplication et de la transcription.

**b-** **La méthylation du promoteur** est **un mécanisme répresseur de la transcription** en règle général ( les promoteurs deviennent inaccessibles aux FT).

**c- Les enhancers et les silencers** participent à la régulation de la transcription (stimulation ou inhibition).

**IV-4-3-2 Régulation en Trans (facteurs de trascription):**

Il s’agit de protéines capables de se lier à l’ADN et de moduler la transcription.

Leur liaison se fait au niveau des **promoteurs**, des **enhancers** et des **silencers**.

Leur action est soit **d’activer**, soit **d’inhiber** la transcription.

**3ème CHAPITRE**

**L’APOPTOSE**

Le terme apoptose fait référence à la chute programée des feuilles à l’automne; apo: éloignement, ptosis: chute. C’est un mécanisme intracellulaire aussi important que la mitose, génétiquement programmé, de destruction de la cellule sans réaction inflammatoire.

La mort cellulaire programmé est impliquée dans:

**Le développement embryonnaire, post-embryonnaire et post-natal** (la formation des doigts par destruction des tissus interdigitaux, développement du système nerveux.

**Le développement du système immunitaire** (constitution du répertoire T par sélection clonale dans le thymus).

**La réponse immunitaire** (élimination de cellules infectées, élimination en fin de réponse d’un certain nombre de cellules de l’immunité ayant participé à cette réponse, élimination de cellules malignes).

**Renouvellement tissulaire**

**Les phases de l’apoptose**

**a-La phase initiale (phase latente)**

C’est une phase de condamnation irréversible.

Dans cette phase, les cellules reçoivent les signaux de mort et s’engagent à subir l’apoptose.

La cellule semble saine et normale mais elle prépare son suicide. La durée de cette phase est extrêmement variable, allant de quelques heures à plusieurs jours.

**b-La phase d’exécution**

Au cours de cette phase, la cellule subit les changements morphologiques observés au cours de l’apoptose. Ces changements sont rapides et s’effectuent en 15 min à 1heure.

Elle requiert la participation des **caspases**.

**Les caspases:**

Ce sont des protéases responsables de la phase d’exécution de l’apoptose, présentes dans toutes les cellules animales sauf les hématies.

Ce sont les principaux médiateurs intracellulaires de l’apoptose qui induisent la plupart des évènements protéolytiques de l’apoptose.

**Classification des caspases:**

**a-Les procaspases initiatrices:**

Contenant de longs prodomaines qui contiennent **CARD** (9, 2) ou **DED** (8,10).

Elles sont capables **d’autoactivation** lorsqu’elles sont complexées en agrégats avec les facteurs d’assemblage appropriés (récepteurs de mort, la protéine intracellulaire Apaf-1) et les protéines adaptatrices (FADD, …).

**B- Les procaspases effectrices:**

Contiennent des prodomaines courts, elles sont activées suite à leur traitement par les caspases initiatrices actives**.**

**Les voies de l’apoptose:**

**1- La voie du récepteur de mort (voie extrinsèque)**

Sollicitée en réponse à la stimulation des récepteurs de mort.

Les cellules des mammifères expriment au moins 6 molécules de surfaces différentes agissant comme des récepteurs de mort.

**2- La voie mitochondriale (voie intrinsèque)**

Le rôle de la mitochondrie dans l’apoptose a été découvert quand il a été montré que le cytoplasme dépourvu de mitochondries n’était pas capable d’induire l’apoptose *in-vitro.*

Elle requiert la participation des protéines de **la famille Bcl-2.**