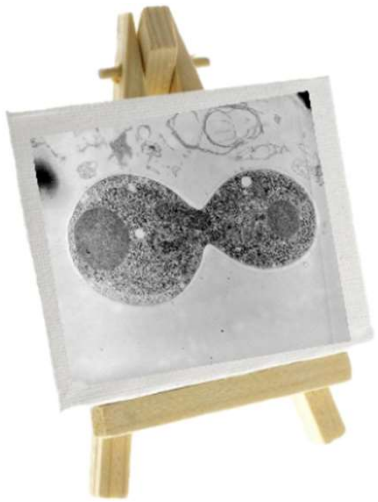


Cycle cellulaire



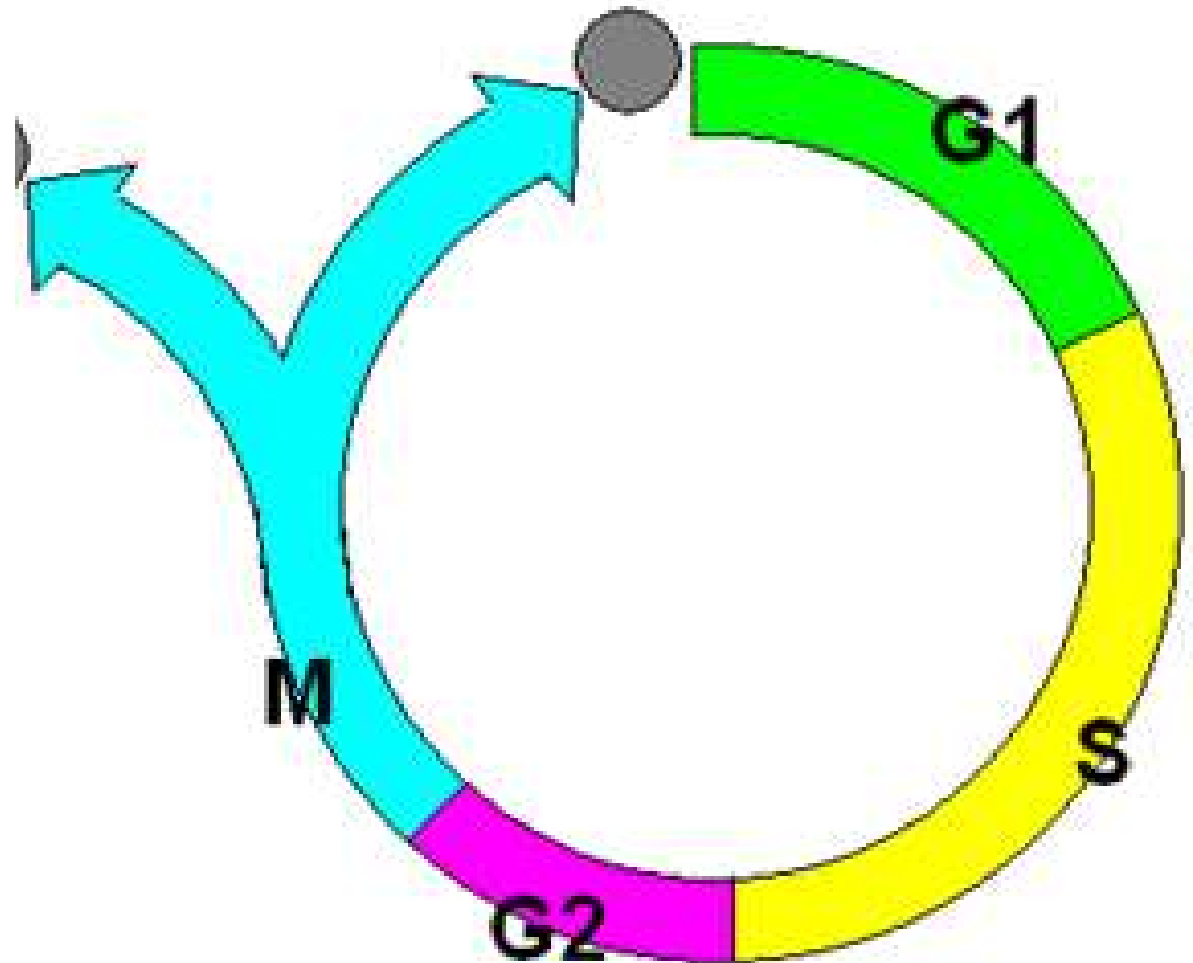
Sommaire

- 👤 Les généralités
- 👤 Les check-points
- 👤 La transition G1/S
- 👤 L'importance de p53
- 👤 La réplication



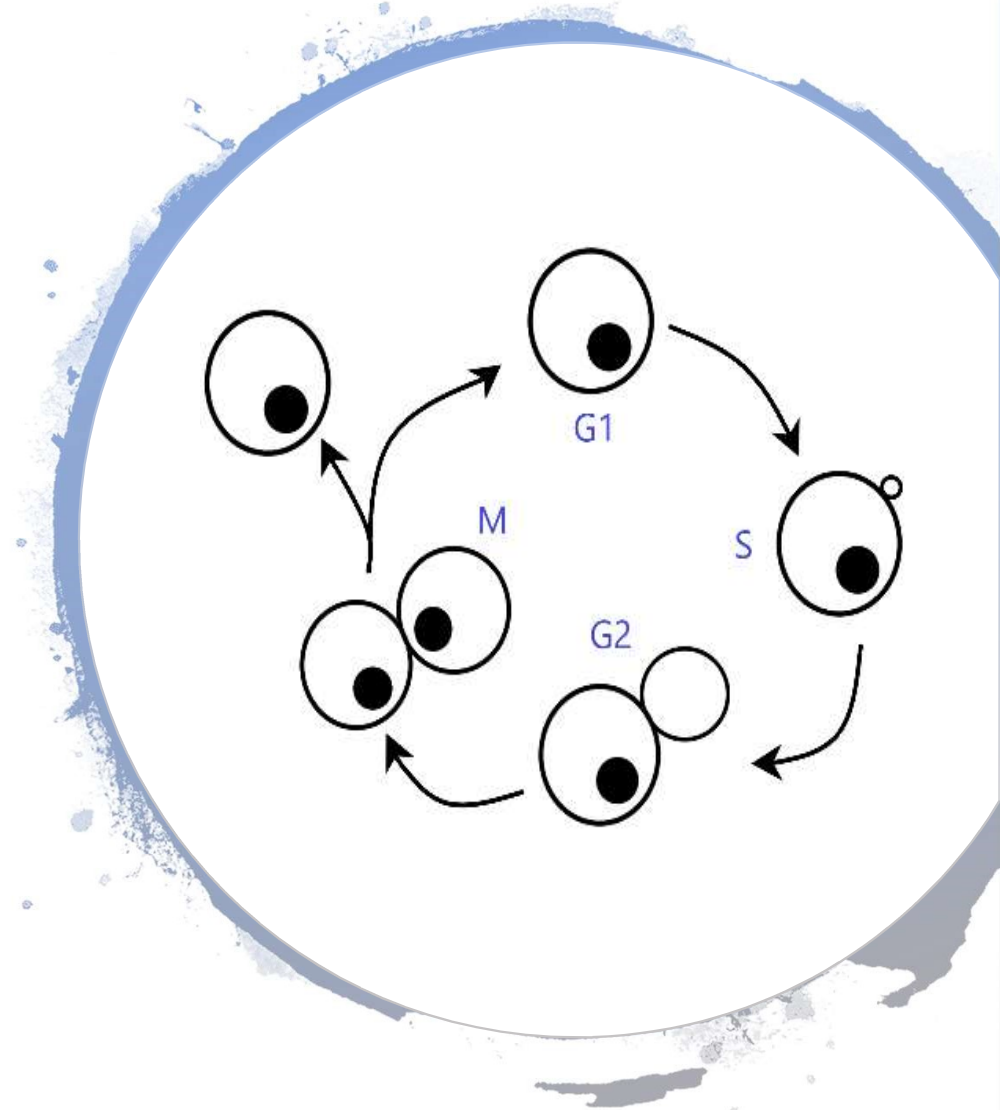
« Le rêve d'une bactérie c'est de devenir deux bactéries ! »

- 👤 Quand les procaryote ont à manger → ils se divisent
- 👤 Les eucaryote → ont besoin d'un ordre
- 👤 1C → 10^{14} grâce à la mitose
- 👤 1 cycle = G1 → S → G2 → M
- 👤 G1 → Préparation à la division
- 👤 S → Réplication de l'ADN
- 👤 G2 → Préparation à la mitose
- 👤 M → Mitose
- 👤 G0 → Entre G1 et S → pause



Les points de contrôle

- 👤 La C se pose des questions
- 👤 Il y a des lésions en continu dans nos C
- 👤 Si la C repère une lésion → elle arrête le cycle
- 👤 Les phases du cycle sont reconnaissables à leur morphologie
- 👤 On va étudier les check-points en irradiant des mutants de diverses manières



Mutant RAD52

- ❗ On irradie un mutant RAD52
- ❗ Le cycle s'arrête et finit par mourir
- ❗ Le cycle s'arrête → le check-point fonctionne
- ❗ La lésion n'est pas réparée → ce système est défaillant
- ❗ Quand RAD52 ne marche pas, le check-point marche toujours, DONC RAD52 n'est pas impliqué dans le check-point
- ❗ Quand RAD52 ne marche pas, le système de réparation ne marche pas DONC RAD52 est impliqué dans ce système



Mutant RAD9

Cellules sauvages :

- Irradiation UV : blocage transition G1/S
- Irradiation RI : blocage transition G2/M
- Agent alkylant : blocage pendant S
- Réplication incomplète/Dommage endogène : blocage pendant S

Cellules mutés RAD9 :

- Irradiation UV : progression en S (pas de blocage)
- Irradiation RI : progression en M (pas de blocage)
- Agent alkylant : progression en S (pas de blocage)
- Réplication incomplète /Dommage endogène : progression en S (pas de blocage)

Peu importe la lésion (ou la mutation) créée, la C ne s'arrête pas et continue son cycle malgré les anomalies pour finir par mourir. → RAD9 est donc impliqué dans le check-point,,

On ne sait pas si le système de réparation est endommagé ou non, car dans tous les cas le système d'alarme n'est pas sonné !

Transition G1/S

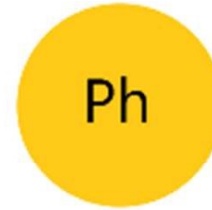
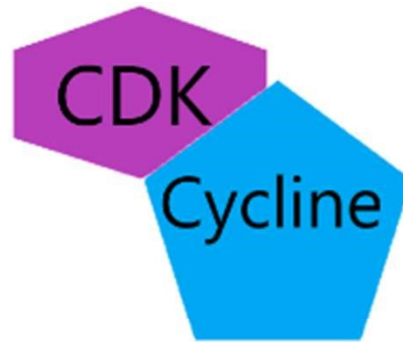
👤 Accélérateurs

- 👤 Couples cyclines/CDK
- 👤 Cycline D/ CDK 4 (ou6)
- 👤 Cycline E/CDK 2
- 👤 Régulés par des facteurs de croissance, des cytokines...
- 👤 La phase S démarre quand E2F est libéré de Rb



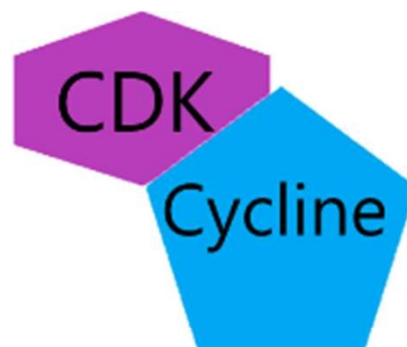
OFF





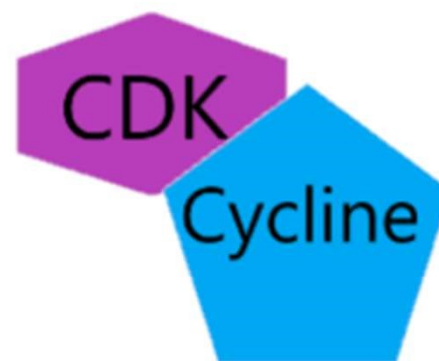
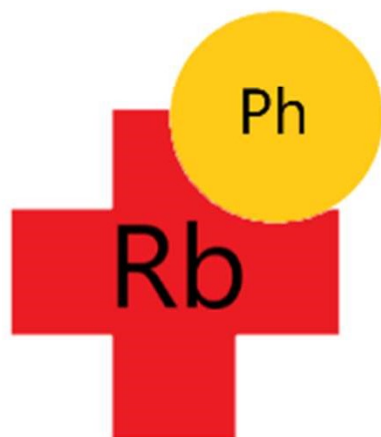
OFF





OFF





Accélérateurs

👤 C'ÉTAIT LE FONCTIONNEMENT GÉNÉRAL !!!

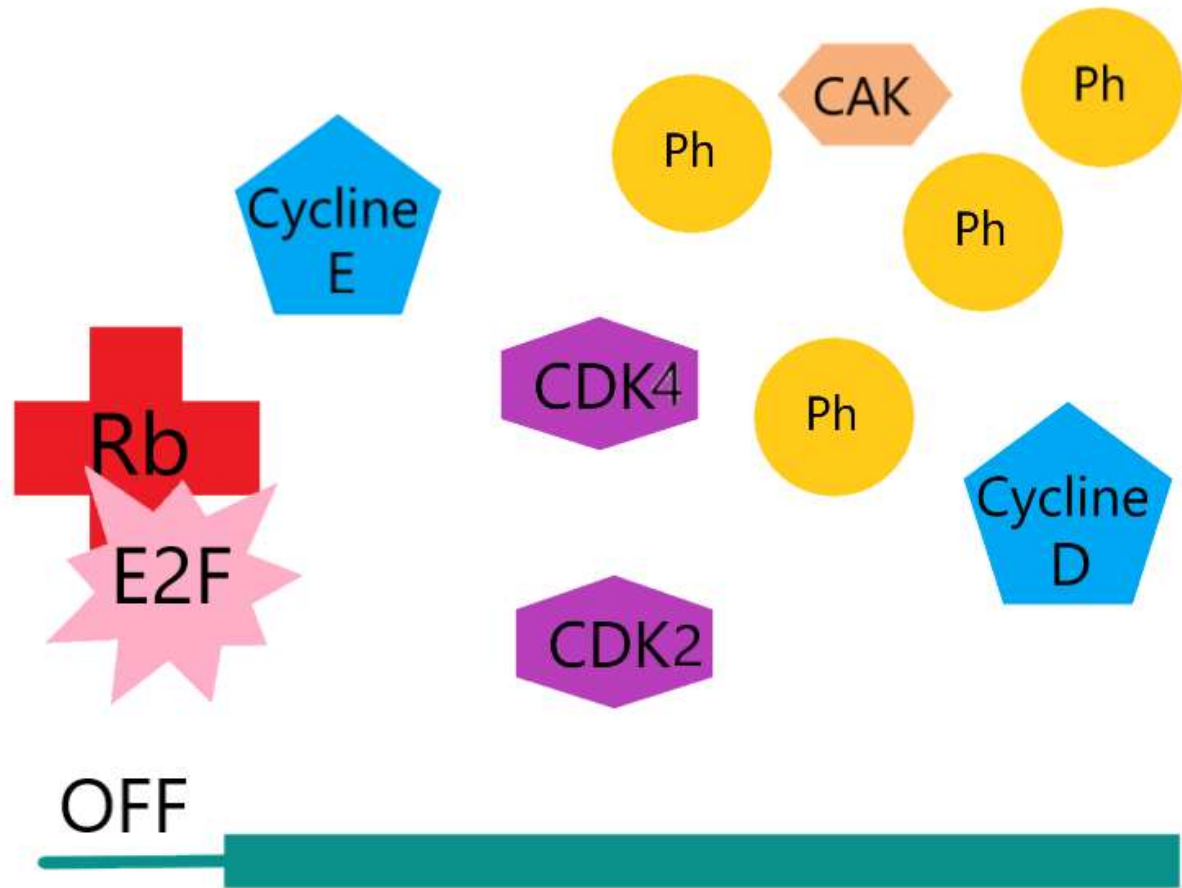
👤 En réalité Rb doit être **hyperphosphorylé** (c'est pour ça qu'on a 2 couples cycline/CDK)

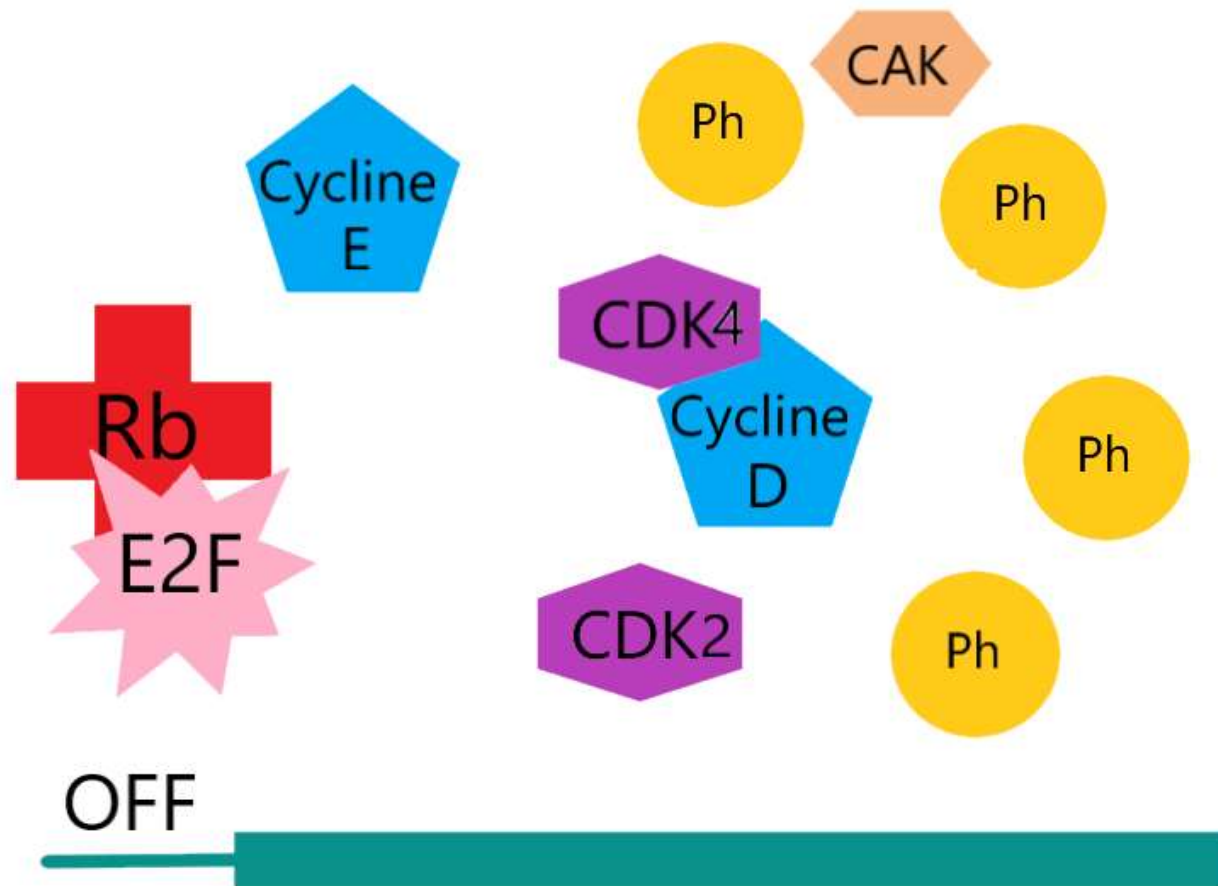
👤 Cycline D/CDK4 (ou 6) :

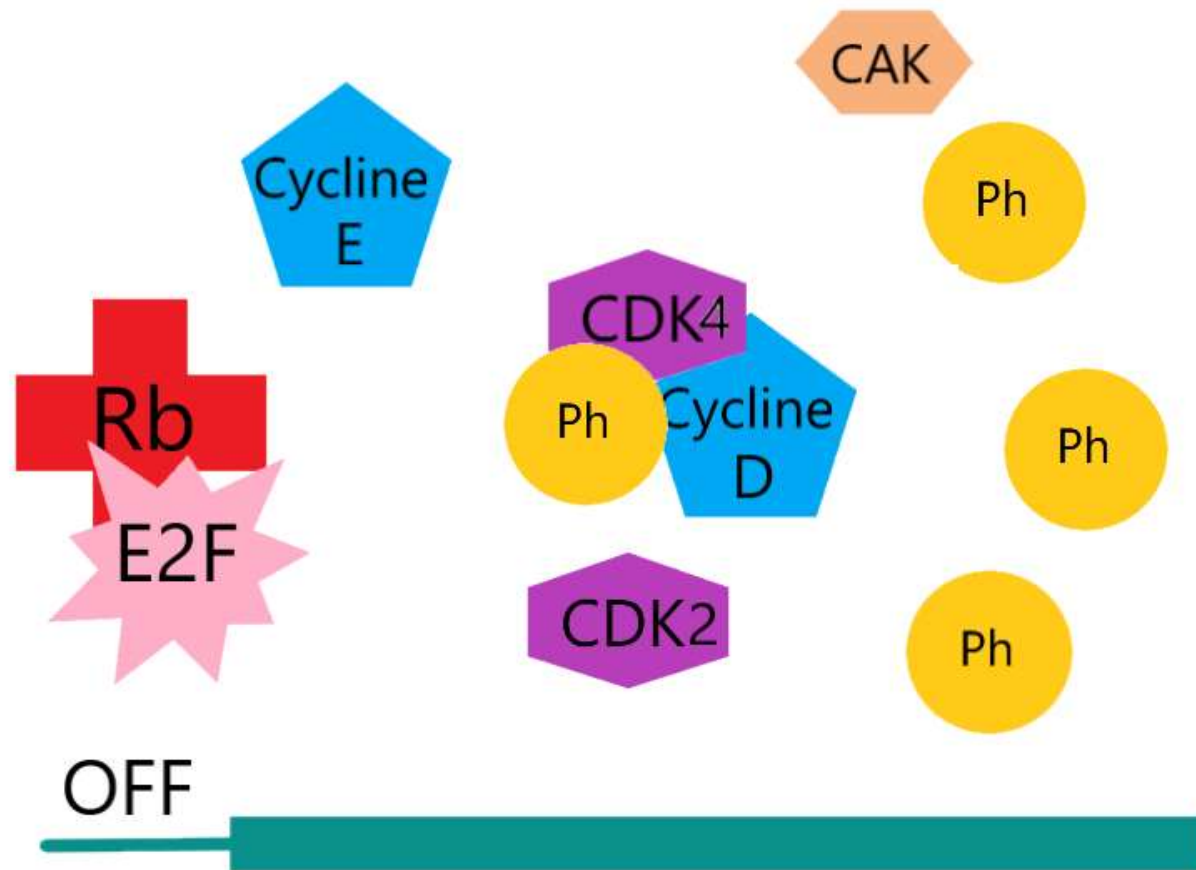
- 👤 Le couple Cycline D/CDK4 se forme.
- 👤 Il est phosphorylé par la protéine CAK et donc activé.
- 👤 CDK4 phosphoryle une première fois Rb (mais ce n'est pas suffisant).

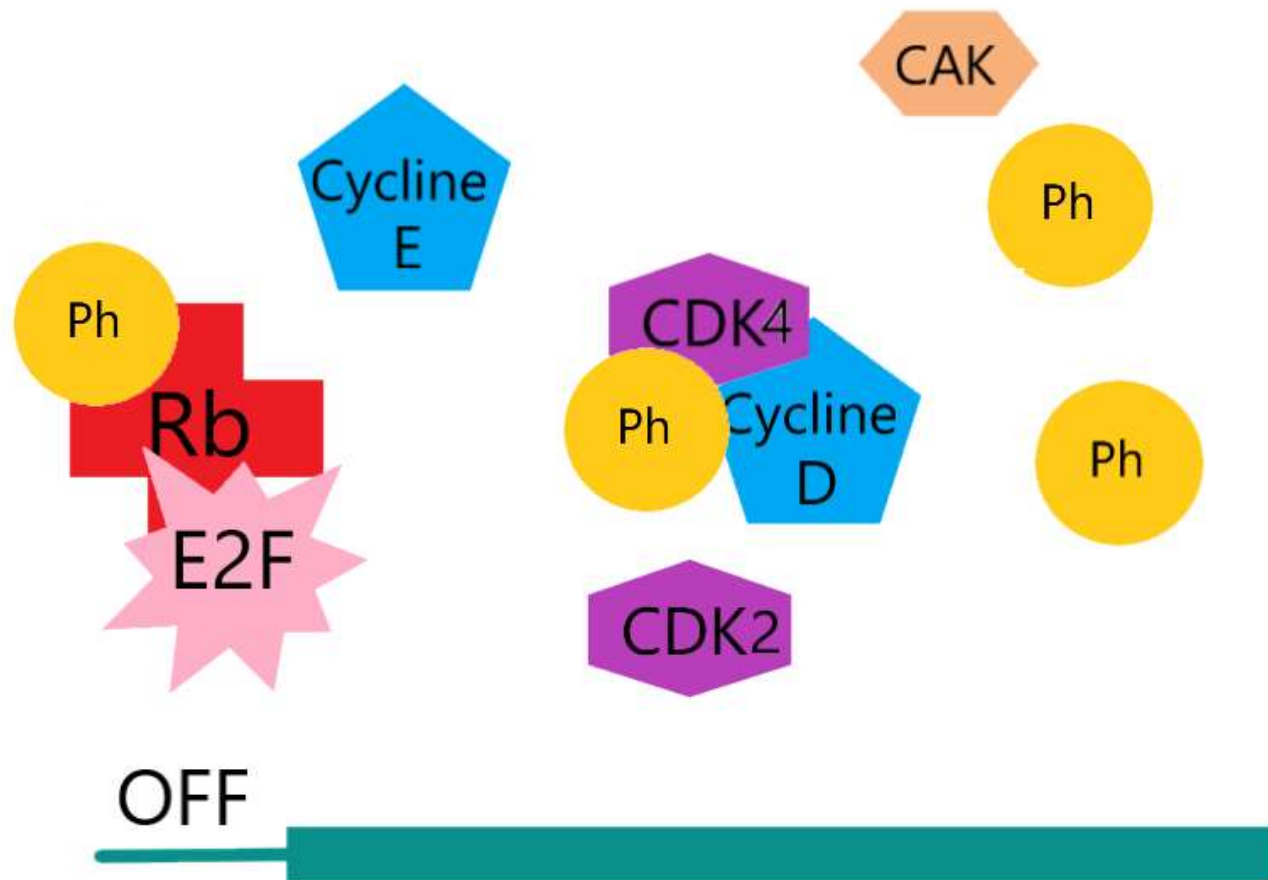
👤 Cycline E/CDK2 :

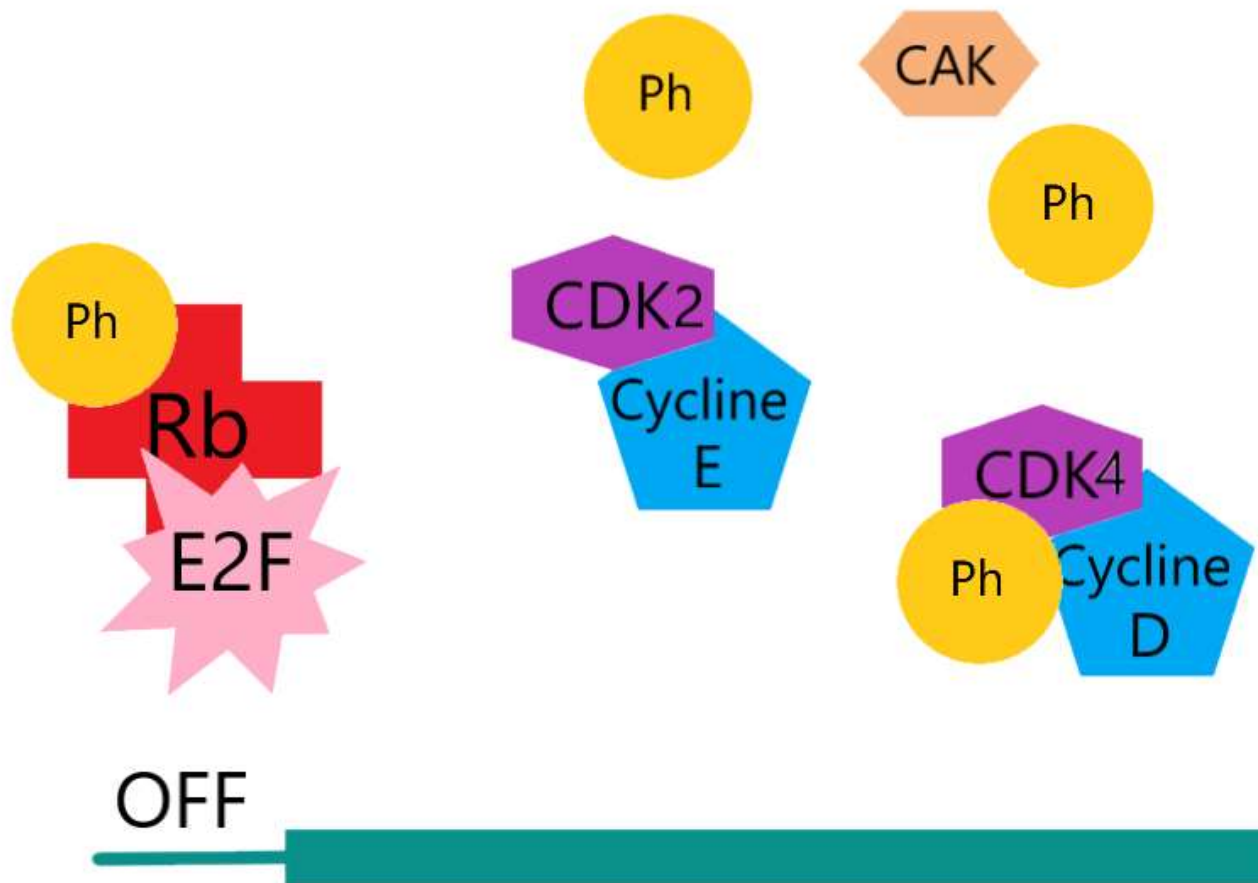
- 👤 Le couple se forme.
- 👤 Il est phosphorylé par CAK et donc activé
- 👤 CDK 2 phosphoryle donc une 2^{ème} fois Rb qui libère enfin E2F.

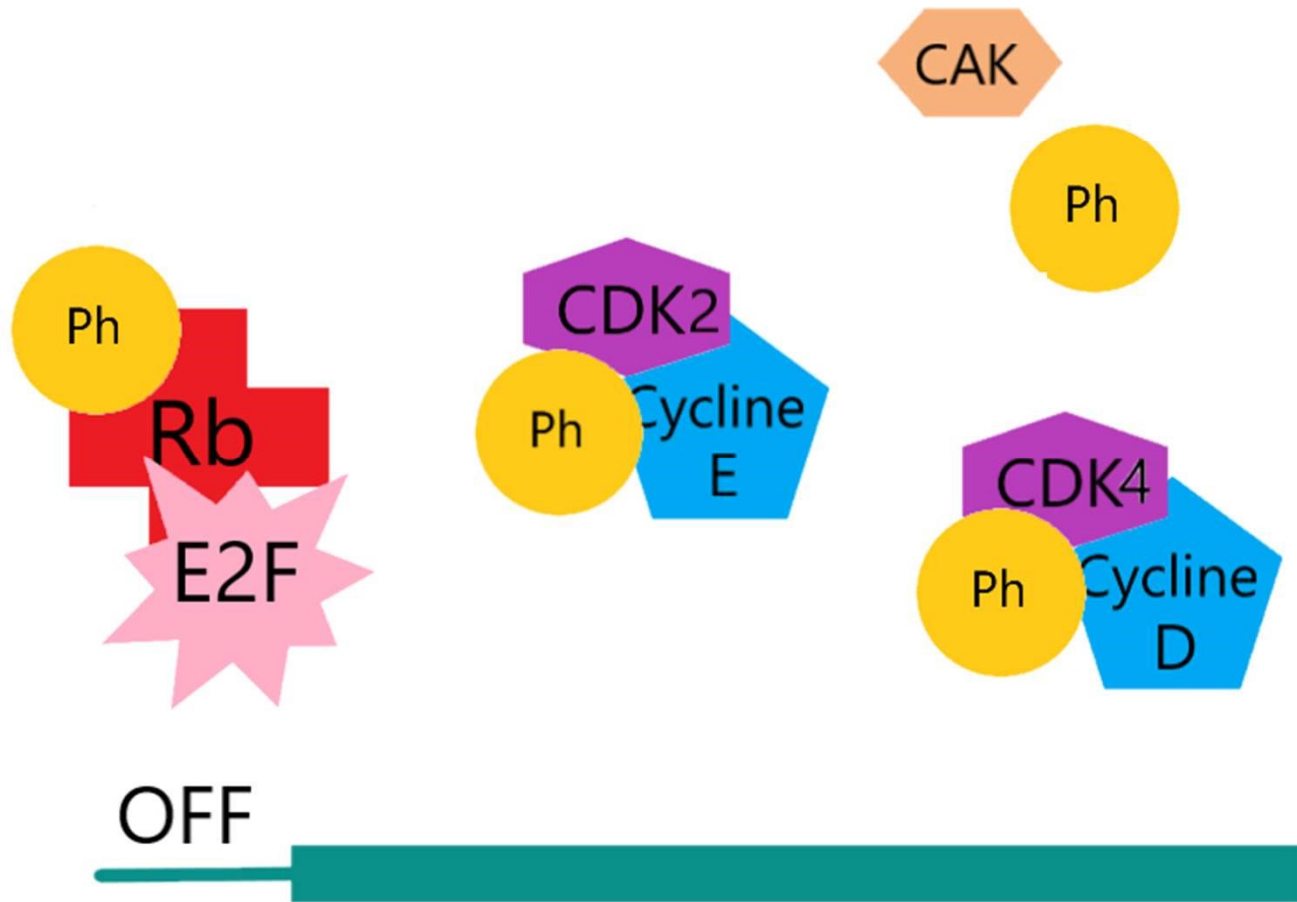


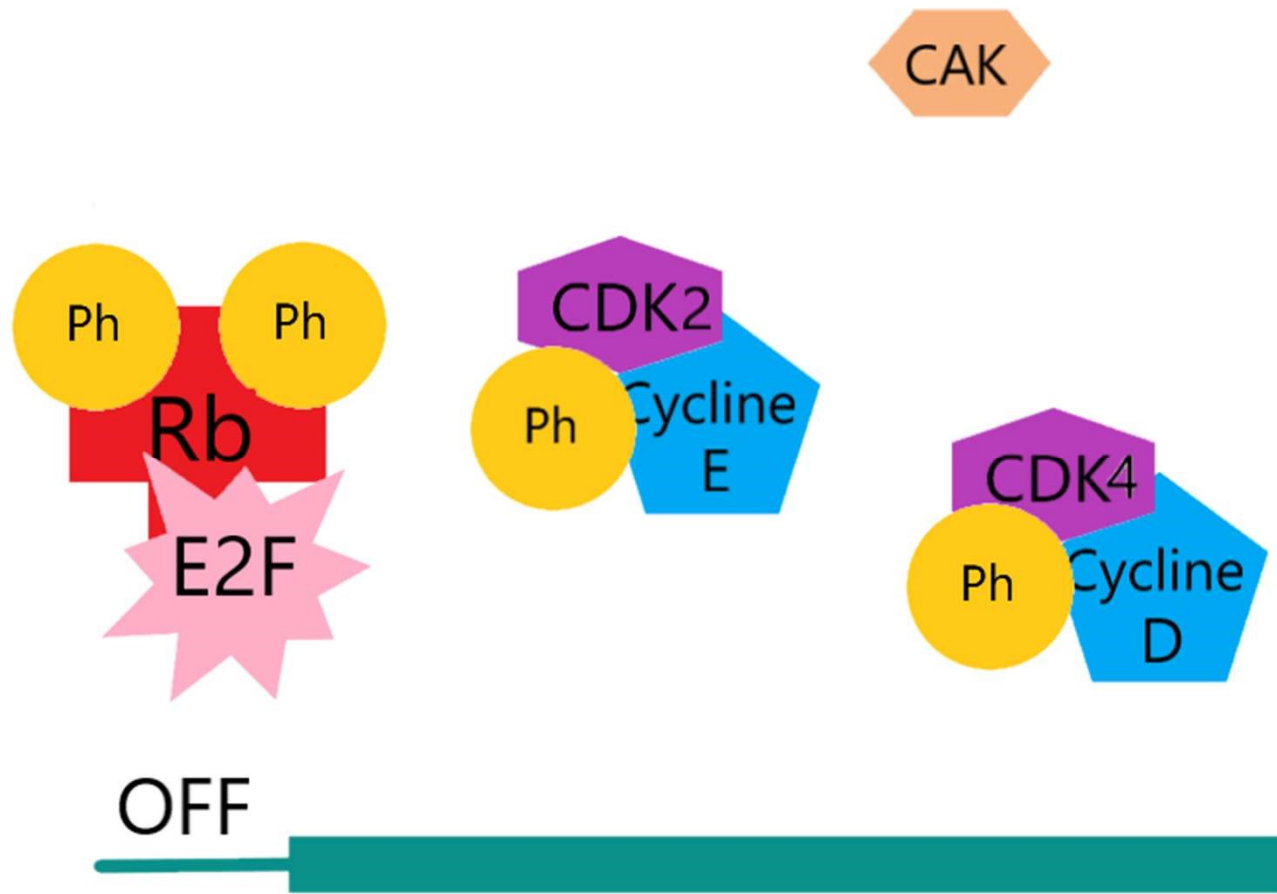


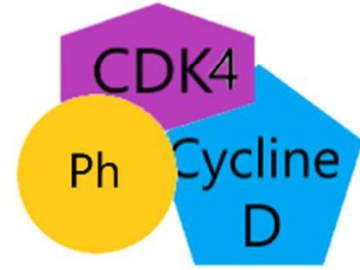
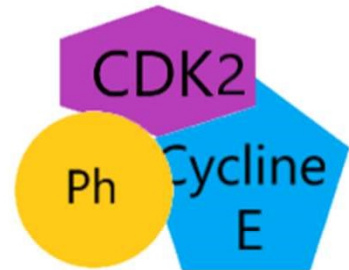
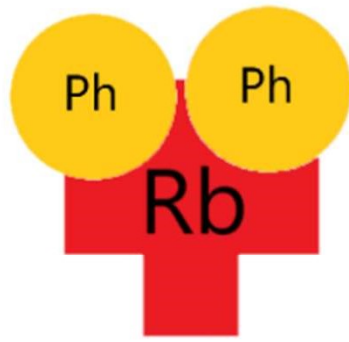












Les freins

👤 Ils vont bloquer la transition

👤 CDKi → CDK inhibitors

👤 p15/p16 bloquent la **formation** du couple **Cycline D/CDK4**

👤 p21/p27 bloquent la **phosphorylation** des deux couples par **CAK**

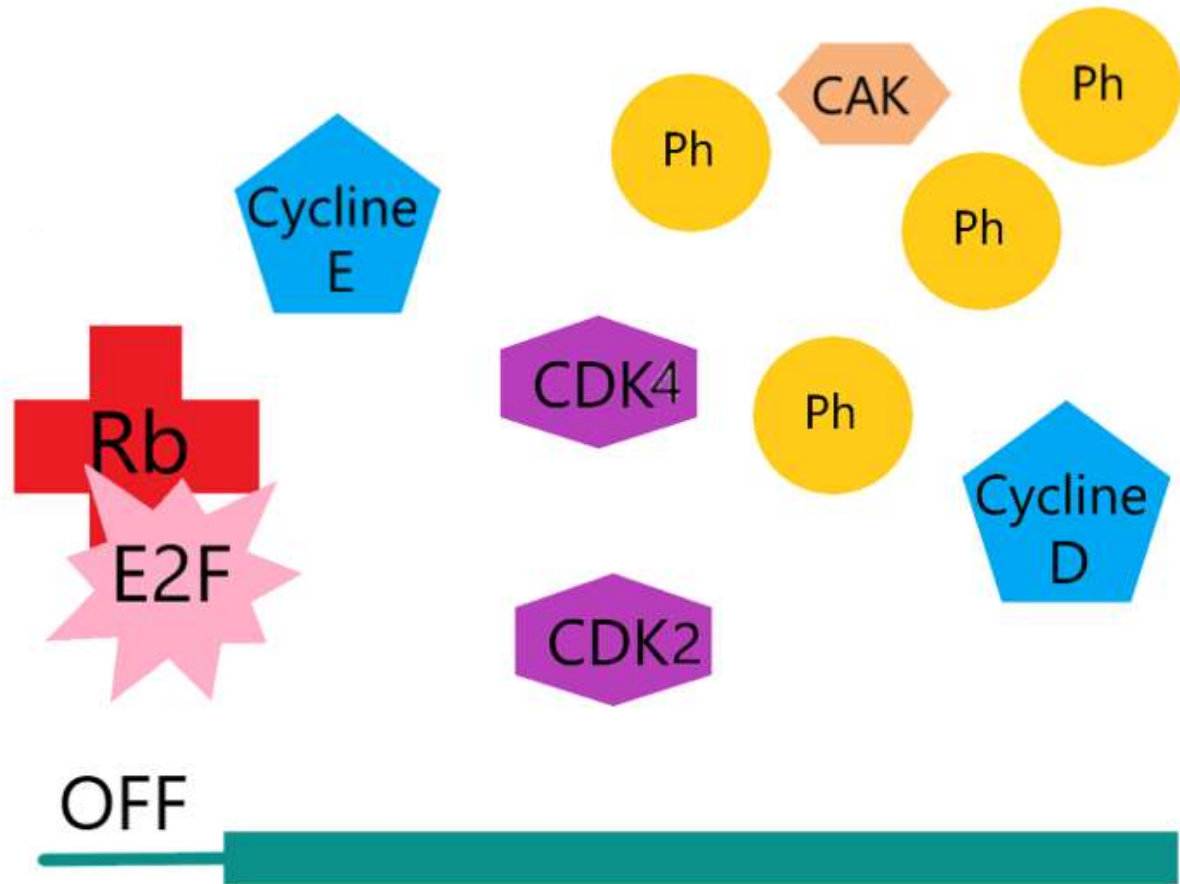
👤 p16 est **inhibé** par l'oncogène **BMI1**

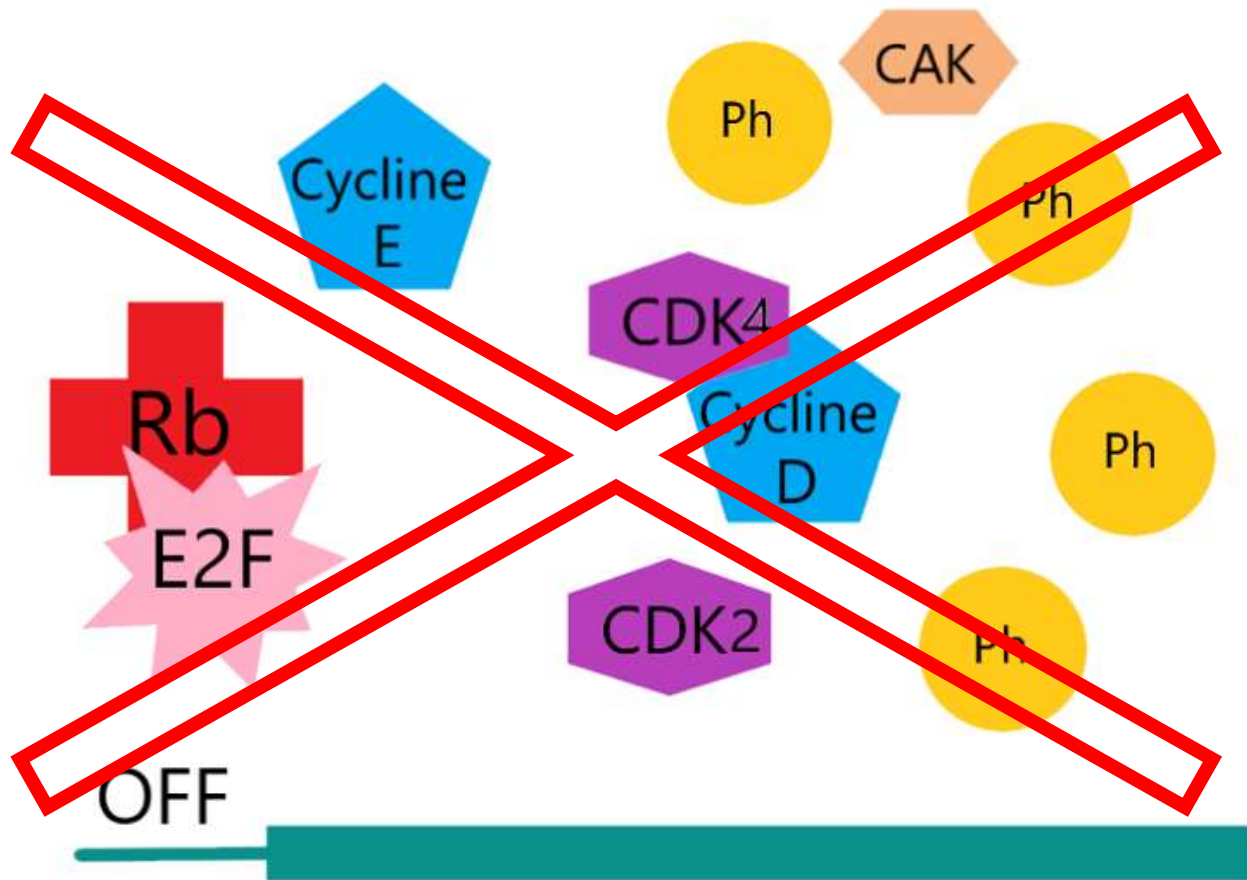
👤 p21 est **activé** par **p53**

👤 Le numéro correspond au poids moléculaire



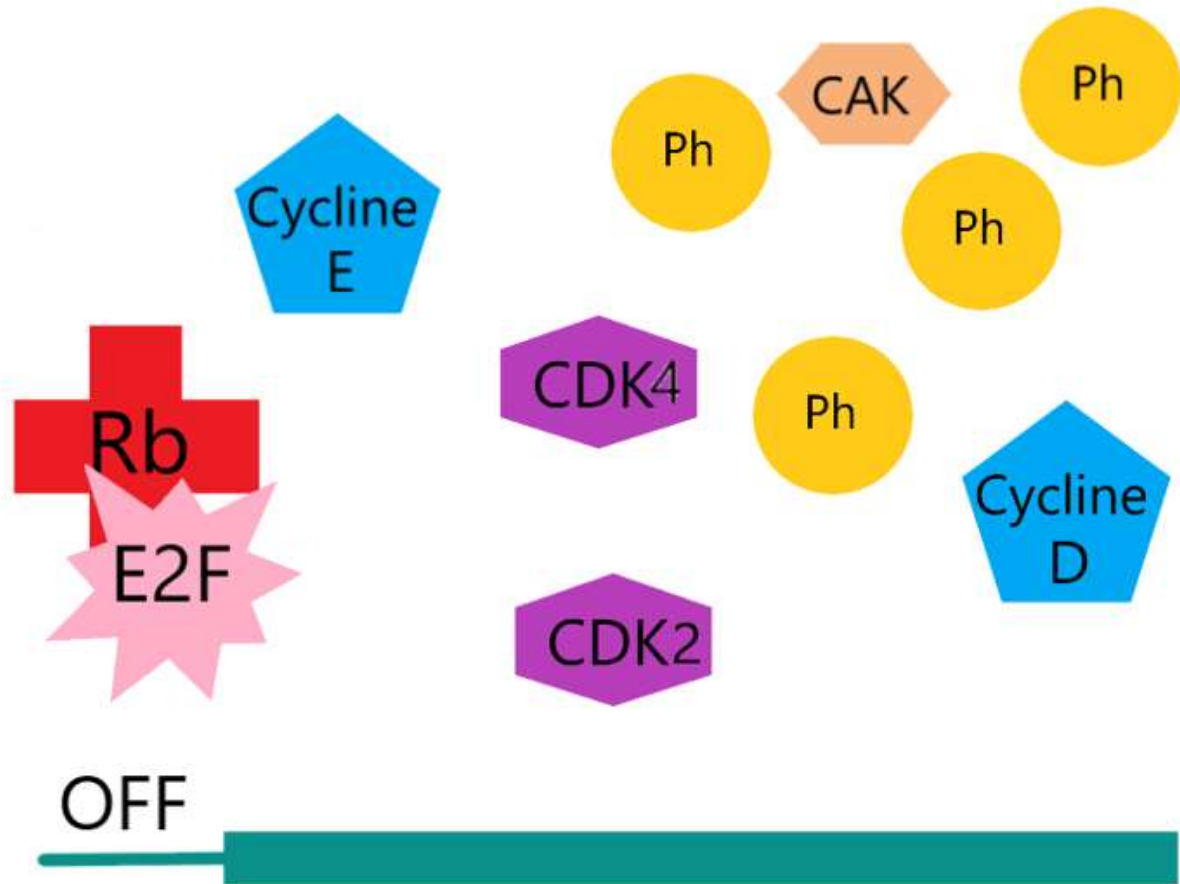
Avec p15/p16

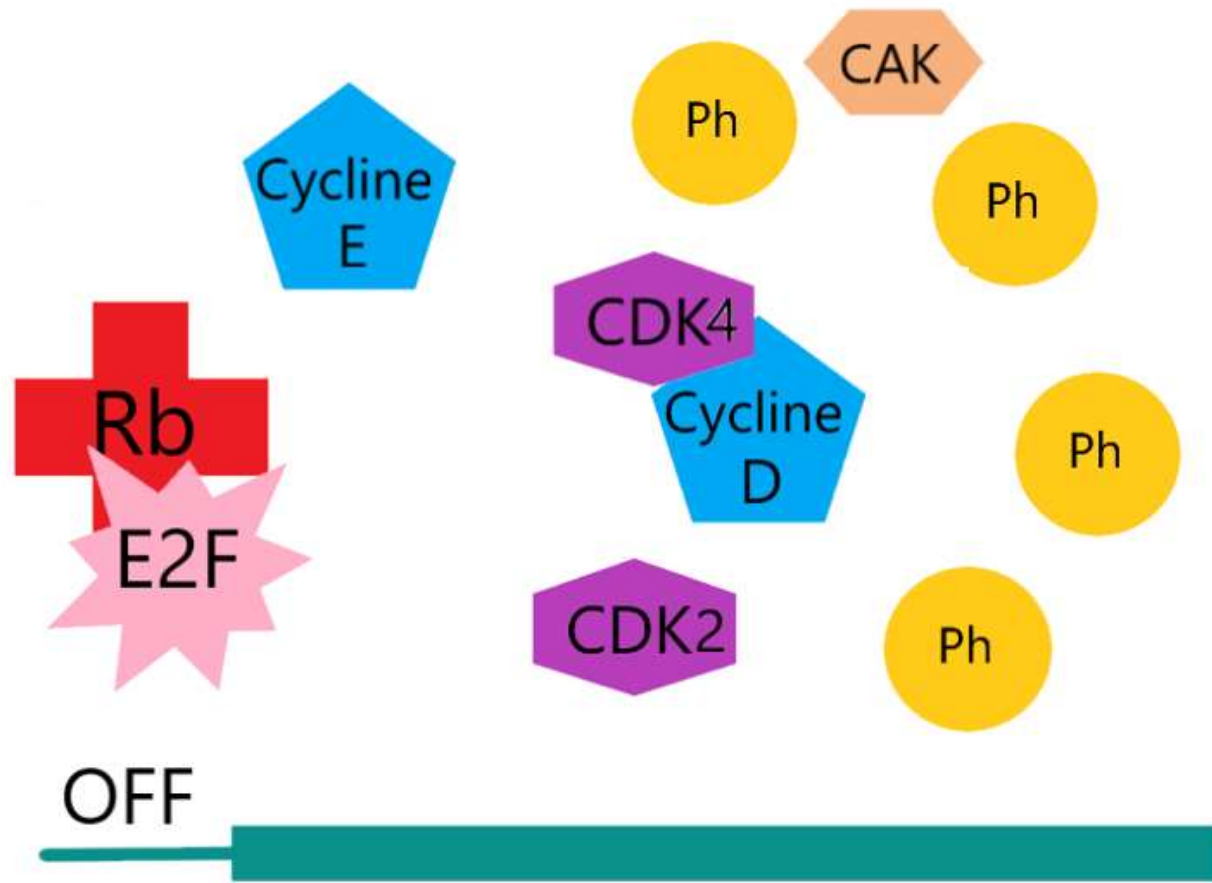


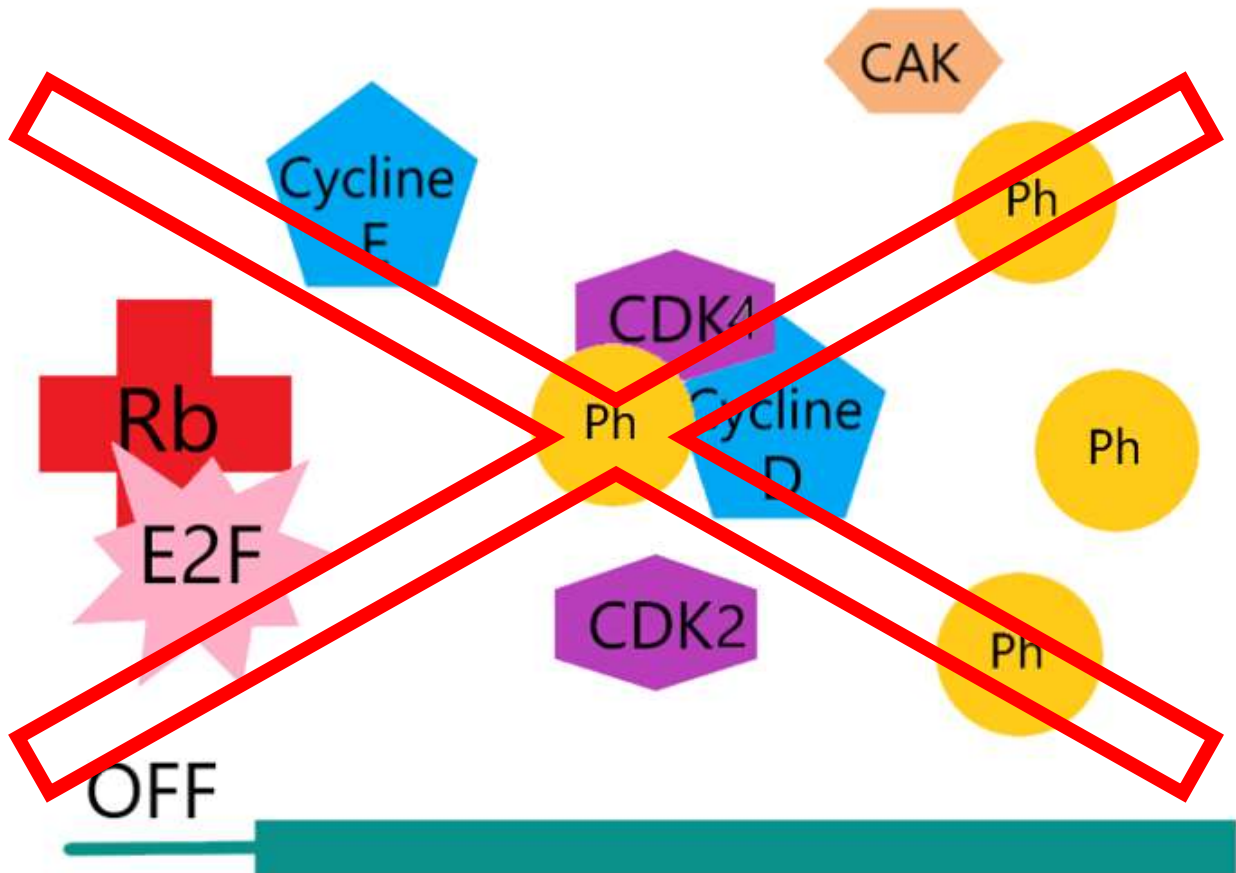




Avec p21/p27









Les altérations

Amplification de cycline D :

- + de cycline D = + de couple cycline D/CDK 4 = + de phosphorylation de Rb et donc + de libération de E2F → **Suractivation de la voie**

Altération de p16 :

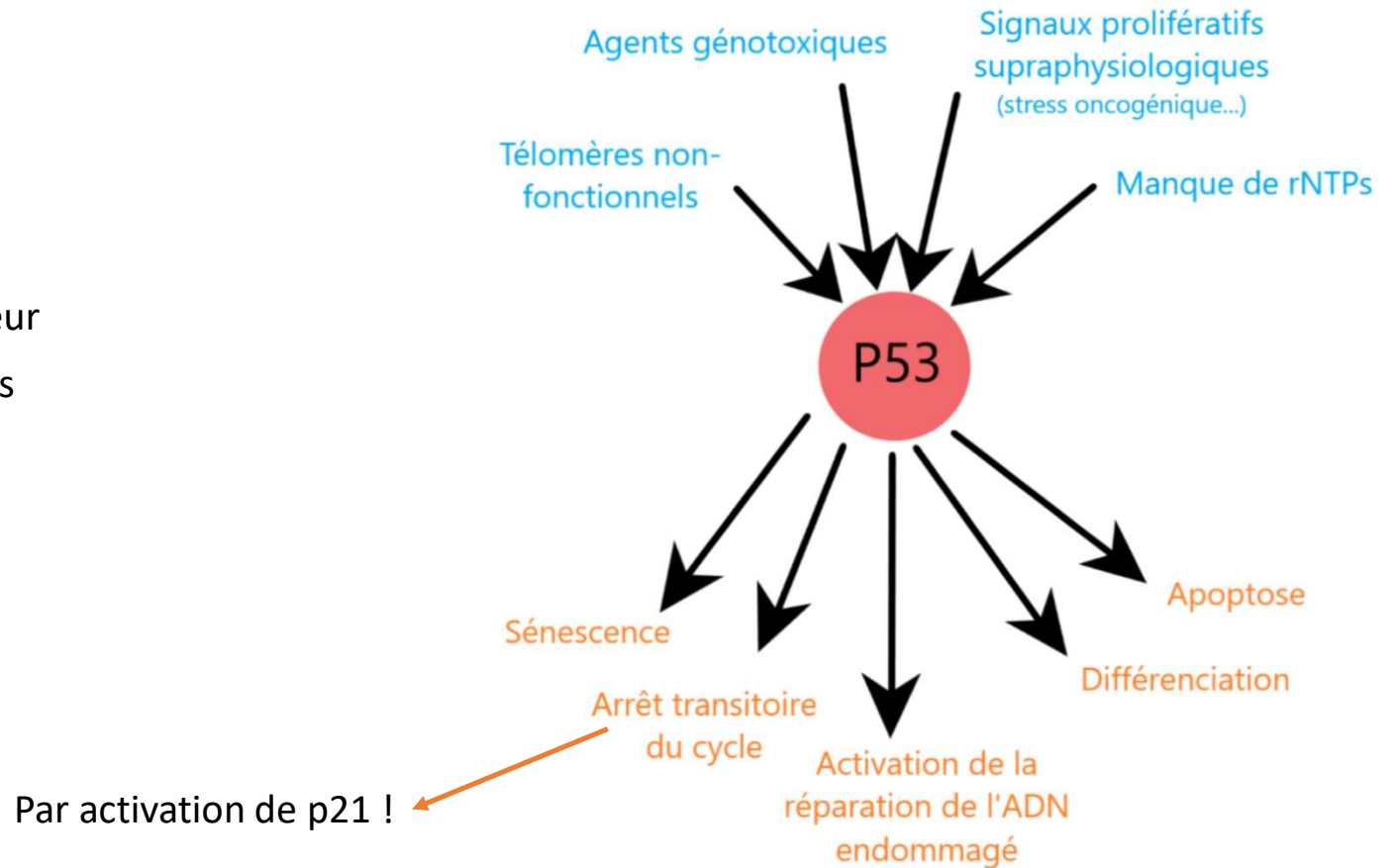
- P16 est un frein donc si on altère le frein la voie n'est pas inhibée et est donc **suractivée**.

Altération de p21 :

- Tout comme p16, p21 est un frein donc s'il est altéré, **suractivation**

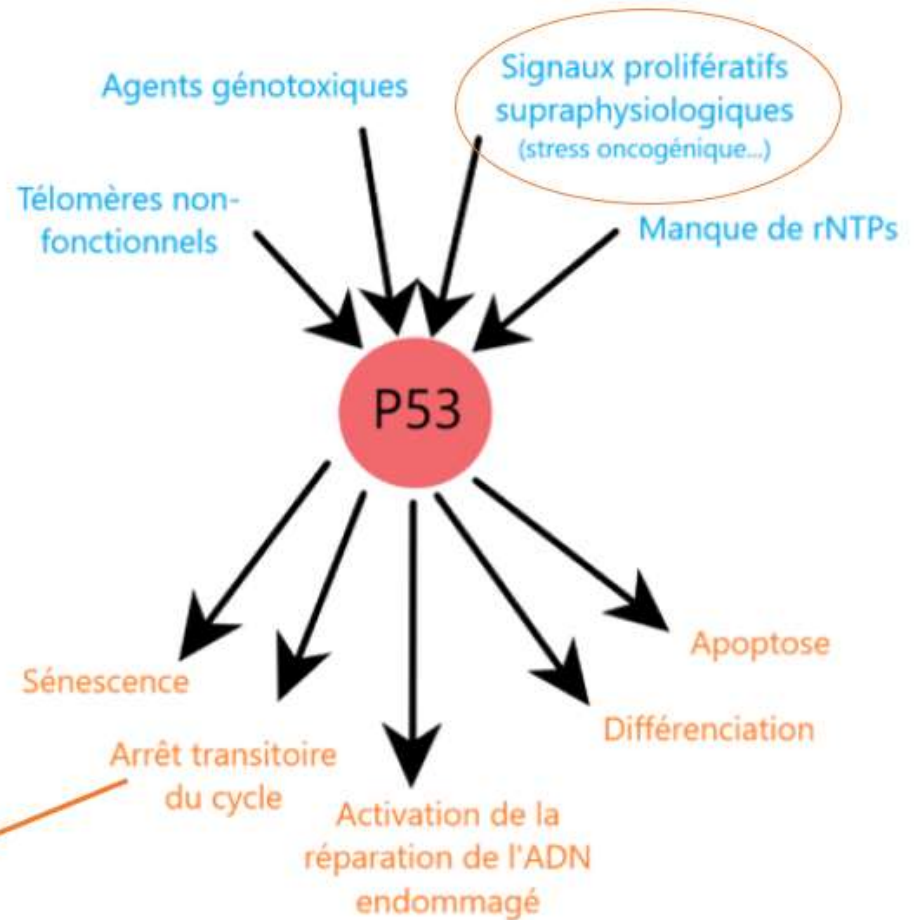
p53

- 👤 Facteur de transcription
- 👤 Gène suppresseur de tumeur
- 👤 Muté dans 50% des cancers
- 👤 Plusieurs voies d'activation



p53

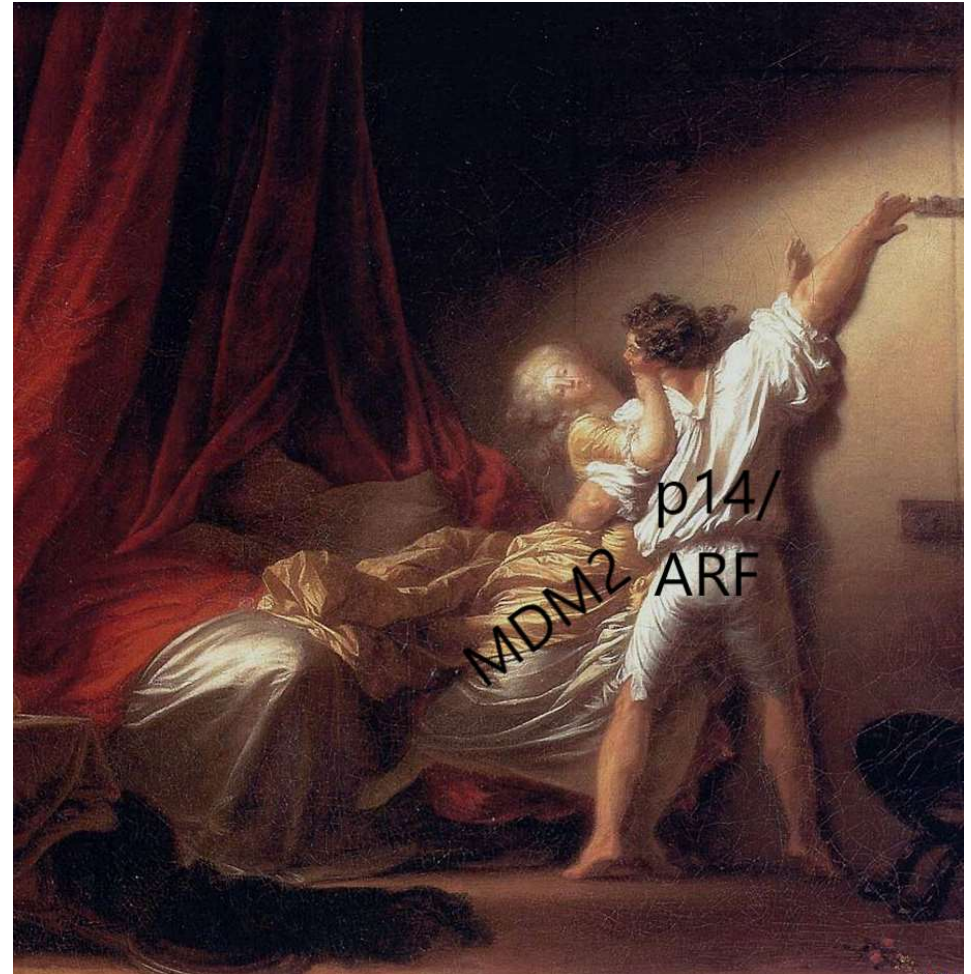
- Facteur de transcription
- Gène suppresseur de tumeur
- Muté dans 50% des cancers
- Plusieurs voies d'activation



Par activation de p21 !

La régulation

- 👤 **MDM2**, une ubiquitine ligase régule p53
- 👤 P53 est synthétisé en continu
- 👤 MDM2 sort p53 dans le cytosol et lui ajoute 1 ubiquitine
- 👤 P53 est détruit dans le protéasome
- 👤 Si on a un pb, on aura + de p53 par inactivation de MDM2 par p14/ARF
- 👤 P14/ARF va emmener MDM2 dans le nucléole

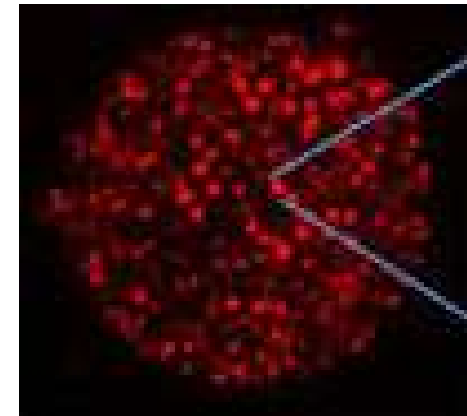


- P14/ARF régule MDM2 qui régule p53 qui régule p21 qui régule CAK qui régule les couples cyclines/CDK qui régulent Rb qui régule E2F.

La réplication

- 👤 Nécessite des origines de réplication
- 👤 + un organisme est gros → plus la rep va être longue → + il va y avoir d'origines
- 👤 Pour la levure → séquences spécifiques
- 👤 Pour l'H :
 - 👤 Pas de séquences consensus
 - 👤 30 000 oris
 - 👤 Les oris varient au cours du dev
 - 👤 + une C est dev, - il y a d'oris,
- 👤 Pour les plasmides :
 - 👤 1 seule ori
 - 👤 N'importe où
 - 👤 Sauf si facteur de transc → proche de lui

GENOME	TAILLE	VITESSE	DUREE	ORIGINE	DUREE AVEC 1 ORIGINE
E. Coli	4,6 Mpb	60 kb/min	40 min	1	Compatible
Levure	14 Mpb	3 kb/min	20 min	330	40 h
Humain	3 Gpb	3 kb/min	7 h	30 000	>1ans



Initiation de la réplication

- 👤 **1 seule réplication par cycle**
- 👤 Permis de répliquer → éviter la re-réplication :
 - 👤 Fixation de ORC
 - 👤 Fixation de CDT1 et de CDC6 → le complexe est formé, permission de répliquer
 - 👤 Activation des hélicases (séparations des 2 brins)
 - 👤 Arrivée de la polymérase + la **gémimine**
 - 👤 La géminine retire CDT1 et donc le permis de répliquer
 - 👤 Pas de re-réplication



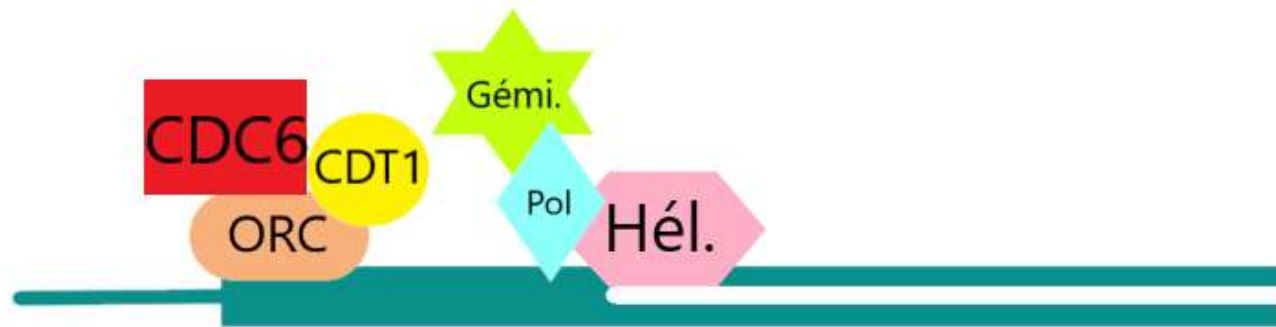


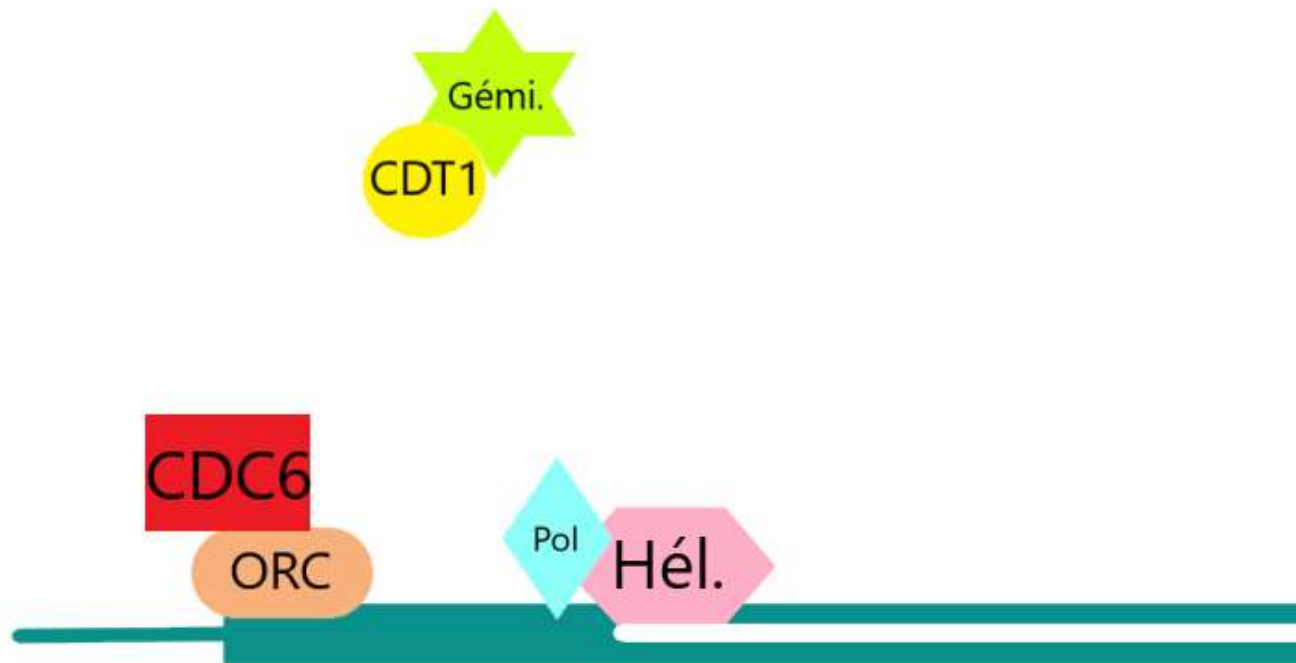
ORC











Anomalies

- 👤 Certaines cellules sur-expriment CDT1 (cancer colo-rectaux)
- 👤 Certaines cellules sous-expriment la géminine
- 👤 Dans les deux cas le résultat est le même :
 - 👤 La réplication va être anarchique
 - 👤 Il y aura des re-réplifications



La méiose

- 👤 CDC6 a aussi un rôle dans la maturation des ovocyte → les rend fécond



QCM 1

A propos des accélérateurs de la transition G1/S :

- A. La cycline D, couplée à la CDK4 ou 6 va déphosphoryler Rb pour l'inactiver
- B. Rb a pour rôle de retenir E2F
- C. E2F doit être lié à Rb pour que la transition se fasse
- D. La transition nécessite le facteur SALT
- E. Les réponses A,B,C et D sont fausses

Réponse 1

- A. **FAUX** → Une kinase phosphoryle ! Et tout comme phosphorylation ne veut pas toujours dire activation, déphosphorylation ne veut pas toujours dire inactivation
- B. **VRAI**
- C. **FAUX** → E2F doit être libéré de Rb pour que la transition se fasse
- D. **FAUX** → SALT et pourquoi pas PEPPER pendant qu'on y est ! Faites vous confiance, si vous l'avez jamais entendu, ça n'existe pas !
- E. **FAUX**



QCM 2

Propositions concernant la réplication et le cycle cellulaire :

- A. Une origine de réplication initie la réplication deux fois par phase S
- B. Il existe une seule origine de réplication par chromosome humain
- C. Après avoir subi un dommage en phase G1, les cellules sont bloquées dans le cycle cellulaire de manière irréversible
- D. La réplication d'ADN s'effectue en phase S
- E. Les réponses A,B,C,et D sont fausses

Réponse 2

- A. **FAUX** → UNE SEULE fois, pas de re-réplication
- B. **FAUX** → Si c'était le cas, nous mettrions beaucoup trop de temps à répliquer notre ADN, On a + de 30 000 oris !
- C. **FAUX** → Les cellules sont bloquées jusqu'à ce que le dommage soit réparé !
- D. **VRAI**
- E. **FAUX**

Diantre fichre ! Pourtant je le sais !
Toujours D la réponse D !
Ca aurait dû être ça mon ultime
bafouille





THE END