

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

Chez les procaryotes, dès qu'il y a à manger, le but c'est de se diviser.

Chez les eucaryotes → Il faut recevoir un ordre pour se diviser, ordre qui passe par **une cascade d'évènements**.

Le but de la division cellulaire est de donner 2 cellules filles, à priori identiques (pour les cellules souches on aura une division asymétrique).

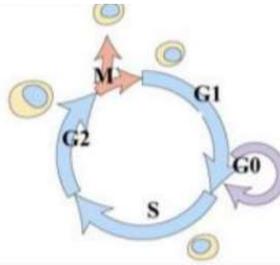
Le cycle cellulaire c'est ce qui permet d'arriver à la division, en passant par plusieurs étapes : **G1 → S → G2 → M**.

G1 → Préparation à la division

S → Réplication de l'ADN

G2 → Préparation à la mitose

M → Mitose



## I. Les points de contrôle du cycle cellulaire

Il y a des points de contrôles (= checks points), il y en a partout et on ne les connaît pas tous. Pour que la cellule décide de se diviser, elle **se pose des questions** pour savoir si elle a la **capacité** de se diviser :

- Assez de réserve énergétique (nourriture) ?
- Assez d'espace ?
- Est-ce qu'elle a reçu l'ordre ?

→ Si tout est ok (nourriture + signalisation + espace) alors elle entame son cycle, ces 3 questions déterminent l'organisation tissulaire.

A la fin de chaque étape elle vérifie que tout se soit bien passé, pour savoir si elle peut passer à l'étape suivante :

- Etape précédente terminée ?
- Endommagement du matériel génétique ? (*si c'est la cas, la cellule devra réparer son ADN*)

→ En fin de G1 elle fait le point, si tout s'est bien déroulé elle **entre en S**.

## A- Checkpoint G1/S

Dans la majorité des cas, la décision d'entrer dans le cycle se situe entre G1 et S (car la phase S demande beaucoup d'énergie, donc la cellule préfère éviter cette étape si possible), ce qui répond au principe d'économie d'énergie des êtres vivants. Une fois que la cellule en G1 s'engage dans le cycle, elle ne peut pas revenir en arrière et devra aller jusqu'au bout. Mais avant de partir en phase S, elle devra vérifier :

- Taille de la cellule
- Endommagement de l'ADN
- Nourriture
- Signalisation

## B- Checkpoint intra S

Pendant la phase S, la cellule réplique son ADN et sa chromatine. Si la cellule détecte un problème, elle va entraîner un **arrêt de la réplication** et si possible **une réparation** du dommage, si la réparation n'est pas possible, la cellule se suicide (apoptose) ou rentre en sénescence.

Les dommages repérables sont :

- Blocage de la réplication (*pas assez d'ADN polymérase ou de nucléotides...*)
- Endommagement de l'ADN

## C- Checkpoint G2/M

C'est une étape clé qui précède l'entrée en mitose. Cette transition est déterminée par la synthèse et l'activation du couple **CDK1-cycline B**.

La cellule vérifie ici si on a :

- La taille des cellules
- Un endommagement de l'ADN
- La complétion de la réplication

## D- Checkpoint mitotique

On ne le redétaille pas ici vu qu'il est grandement étudié dans le cours cytosquelette dans la partie des microtubules. Il permet de vérifier que tous les chromosomes sont bien attachés de manière bipolaire aux fuseaux avant le passage en anaphase, et ce grâce à l'**APC**, la **séparine**, et la **sécurine**.

Récap :

| G1/S                   | G2/M                         | Intra mitotique           |
|------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Taille de la cellule   | Taille de la cellule         |                           |
| Endommagement de l'ADN | Endommagement de l'ADN       | Endommagement de l'ADN    |
| Signalisation          | Complétion de la réplication | Blocage de la réplication |
| Nourriture             |                              |                           |

## II. La transition G1/S

Comment fait-on après l'ordre pour passer (ou non) cette transition ?

→ On utilise des couples de protéines kinases : cyclines/CDK.

CDK = Cyclines Dépendant Kinases. Ce sont des kinases qui doivent être associées aux cyclines pour pouvoir phosphoryler un substrat précis et ainsi lui donner une propriété essentielle à la poursuite du cycle. On aura plusieurs couples chacun spécifique d'une transition sur laquelle il agira comme un accélérateur.

A l'inverse, on a des pédales de frein (CDKi) (cf plus loin), qui bloquent la transition à des étapes spécifiques et donc le cycle.

### A- Les accélérateurs

Dans cette **transition G1/S**, agissent successivement deux couples cyclines/CDK : **Cycline D/CDK4** ou **6** puis **Cycline E/CDK2**.

Ces couples sont les cibles de régulations par les voies de signalisation avec les **facteurs de croissances** (exogène), les cytokines etc... Il existe plusieurs facteurs de croissance, chacun spécifique d'un type ou d'un ensemble de cellules.

Activer la phase S, ça veut dire activer l'expression des gènes impliqués dans la réplication (*ADN polymérase, ADN ligase, primases...*), les faisant passer de OFF à ON. Cela concerne des centaines de gènes. L'expression de ces gènes dépend des facteurs de transcription de la **famille E2F** qui se fixeront sur les promoteurs pour activer la transcription.

Mécanisme générale :

- Notre couple **cycline/CDK** se forme

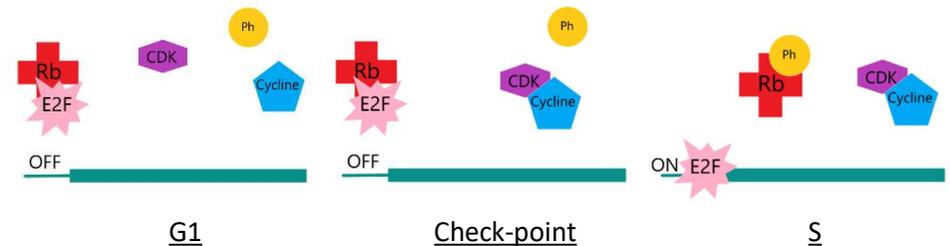
- Activation de la fonction kinase de la **CDK** qui va phosphoryler le gène **Rb**. Chez l'humain le rôle de Rb est de fixer le facteur de transcription **E2F** pendant la G1.

Donc tant que Rb est actif, il fixe E2F et si E2F est libéré alors la cellule se retrouve en phase S.

- En phosphorylant Rb, la CDK l'inactive (une phosphorylation n'équivaut pas forcément à une activation).

- E2F se retrouve donc libéré de Rb.

- La cellule passe en phase S.



On vient de voir le fonctionnement général des couples cycline/CDK. Le problème est que pour être inactivée, il ne suffit pas que Rb soit phosphorylée, il faut qu'elle soit **hyperphosphorylée**. C'est-à-dire qu'elle doit être phosphorylée deux fois, donc par deux CDK différentes. Heureusement, on a 2 couples impliqués dans la transition G1/S !

Mécanisme détaillé :

*Petit mnémo pour retenir les couples et l'ordre. La cycline D avant la E, c'est l'ordre alphabétique.*

*Et la cycline D avec CDK 4 ou 6 vous pouvez retenir en vous disant qu'en médecine la **D4** est la **6<sup>ème</sup>** année.*

*Enfin la cycline E est associée avec CDK2 parce que dans **deeeeeeux** on entend surtout le E.*

1) Cycline D/CDK4 (ou 6) :

→ Le couple Cycline D/CDK4 se forme (c'est un hétérodimère).

→ Il est phosphorylé par la protéine **CAK** et donc activé.

→ CDK4 phosphoryle une première fois Rb (mais ce n'est pas suffisant).

2) Cycline E/CDK2 :

→ Le couple se forme.

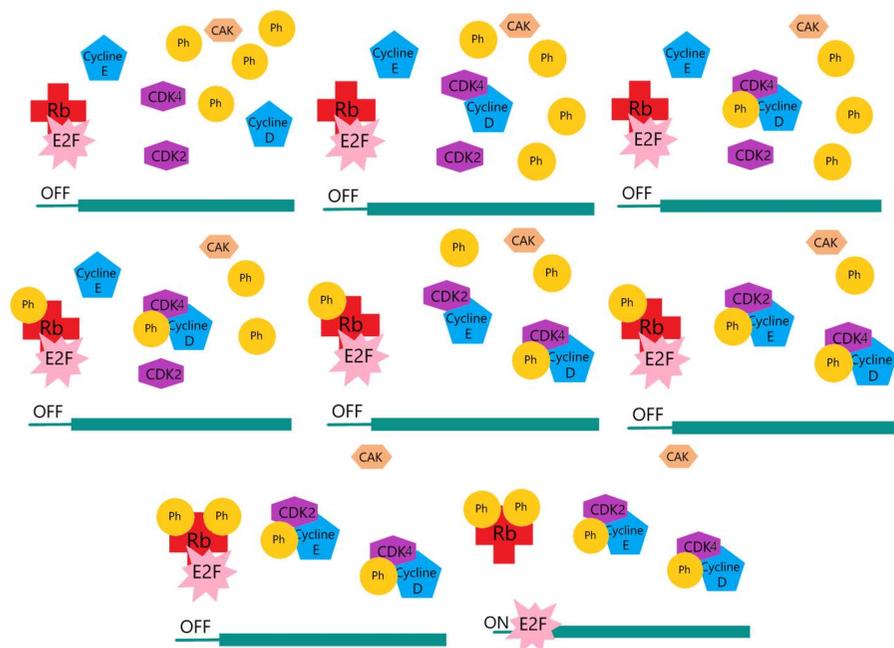
→ Il est phosphorylé par CAK et donc activé

→ CDK 2 phosphoryle donc une 2<sup>ème</sup> fois Rb qui libère enfin E2F.

## Petit résumé :

Le couple cycline D/CDK 4 (ou6) se forme → il est phosphorylé et activé par CAK → CDK 4 phosphoryle Rb → Le couple cycline E/CDK 2 se forme → il est phosphorylé et activé par CAK → CDK 2 REphosphoryle Rb → Rb est inactivé et libère E2F → Entrée en S

## Schéma du fonctionnement détaillé



## B- Les freins

Nous avons parlé des mécanismes qui déclenchent la transition G1/S, cependant d'autres vont la bloquer : p15/p16 et p21/p27, ce sont des Rb CDKi (=CDK inhibitors). Ils inhibent la transition en s'opposant à différentes étapes.

→ p15/p16 bloquent la formation du couple Cycline D/CDK4

→ p21/p27 bloquent la phosphorylation des deux couples par CAK.

Les protéines p15/16/21/27 (le numéro correspond à leur poids moléculaire) etc sont très importantes dans les cancers notamment, si elles sont défectueuses, la cellule ne peut pas arrêter son cycle et continue à proliférer malgré les dommages. Les CDKi sont en réalité elles-mêmes contrôlées par d'autres éléments.

Toutes ces protéines ne sont pas exprimées en même temps, elles ne répondent pas toutes au même signal.

→ p16 est inhibé par l'oncogène BMI-1. Oncogène car si le frein p16 est bloqué la transition se fait et donc la prolifération augmente. (*il faut surtout comprendre le principe de l'oncogène*)

→ p16 est activé par ETS (donc le frein est activé)

→ p21 est quant à lui plutôt activé par p53, c'est sa cible transcriptionnelle (celle-ci elle est importante)

## III. L'importance de p53

## A- Les rôles

Il y a plusieurs moyens d'activer p53 :

- Par une modification post-traductionnelles : Souvent par phosphorylation grâce à des kinases répondant à des dommages à l'ADN (UV, RX...). Les agents génotoxiques activeront 2 couples de kinases effectrices CHK1/CHK2 Qui phosphoryleront ensuite p53 grâce à une cascade de phosphorylation. P53 ainsi activée agira comme un facteur de transcription.
- En agissant sur la quantité de p53 : On augmentera la quantité de p53, on dit que c'est une **stabilisation de p53**. Cette stabilisation sera régulée par p14. Et p14 va inhiber MDM2 qui inhibera p53

Agent génotoxique → CHK1/CHK2 → phosphorylation p53 → p53 activée

Sur-activation d'oncogène → activation de p14 → inhibition de MDM2 → activation et stabilisation de p53

## B- La régulation

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

MDM2 est une **ubiquitine ligase**. C'est un **inhibiteur de la stabilité de p53**. En temps normal, p53 est synthétisé dans le noyau, mais MDM2 qui s'y balade, kidnappe p53 dès qu'il le rencontre, lui accroche une ubiquitine et l'emmène dans le cytoplasme pour qu'il soit inactivé dans le protéasome (un recoin du cytoplasme qui détruit les protéines poly-ubiquitinées), donc en temps normal, p53 est inactivé juste après sa synthèse. Cependant dans le cas où la cellule détecte un stress oncogénique, elle va appeler p14/ARF qui va venir emmener MDM2 dans le nucléole (un petit coin du noyau loin de p53 qui sert surtout à synthétiser des ribosomes). p53 se retrouve alors libre d'agir dans le noyau !

**P14/ARF est un inhibiteur de MDM2 !**

**P14/ARF inhibe MDM2 qui inhibe p53 qui active p21 qui inhibe CAK qui active les couples cyclines/CDK qui inhibe Rb qui retient E2F.**

### C- Altération et pathologies

Le cancer est une maladie caractéristique du cycle cellulaire. Toutes les protéines que l'on vient de voir, ou presque, sont susceptibles de contribuer à la formation de cellules cancéreuses.

#### **Rb :**

Son nom vient du rétinoblastome (cancer de la rétine fréquent chez les enfants prédisposés). Les prédispositions à ce cancer sont justement des **mutations du gène Rb**. Ce gène fait parti de la famille des **gènes suppresseurs de tumeurs**.

→ En absence de Rb, on ne séquestre plus E2F, les cycles cellulaires s'enchainent donc, rompant l'homéostasie !

#### **Amplification de cycline D :**

On rompra là aussi l'équilibre, on favorisera l'activation des couples cycline D/CDK4 forçant ainsi la cellule à se diviser plus que la normale.

#### **Inactivation de p16 :**

On enlève le frein, on ne pourra plus réguler le cycle cellulaire (la fumée de cigarette contribue à inhiber p16 dans les cellules épithéliales bronchiques donc pas touche aux cigarettes ni aux cigares d'ailleurs, ni à n'importe quel tabac !)

#### **Non expression de p21 ou perte de p53 :**

50% des cancers humains sont liés à une mutation inactivatrice de p53 !

→ Pas de p53, donc pas d'activation de p21, donc pas de freinage du cycle !

Petite fichounette si vous voulez changer un peu de support !  
Sinon pleins de bisous et courage pour les semaines qui viennent !

Enfin dédicaces à mes fillots Eliane, Fatima et Lorenzo, ayez confiance en vous et votre travail fera le reste !