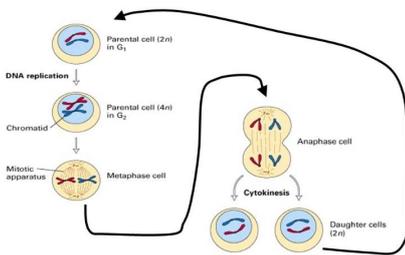




CYCLE CELLULAIRE

P'TITE INTRO POUR LES RAPPELS CLASSIQUES DU CYCLE



Il existe une distinction entre **procaryote** et **eucaryote** au niveau du cycle cellulaire :

→ Une **bactérie** (donc un procaryote) va se diviser de manière **aléatoire**.
 ⚠ Le sens inverse ne marche pas, PAS TOUS les procaryotes sont des bactéries (cf. cours d'intro)

→ Une cellule **eucaryote** ne se divise pas par défaut, mais c'est une réponse à une **signalisation**, un **ordre** que la cellule reçoit afin de contribuer :

- Au développement
- À la répartition tissulaire
- À l'homéostasie cellulaire des organes
- ...

→ Le cycle cellulaire est une séquence **ordonnée** d'événement avec de nombreux contrôles. Les K sont dupliqués puis une copie de chaque K est ségréguée dans chaque cellule fille.

La division cellulaire est réalisée lors de la **mitose** et elle aboutit à la création de deux cellules filles à priori identiques.

💡 RAPPEL : « A priori » Cas des cellules souches avec une division asymétrique avec 2 cellules filles avec le même patrimoine génétique MAIS pas la même fonction.

Donc, à la différence des **procaryotes**, il existe des ordres pour mener à bien la division. Ces ordres sont généralement donnés par des facteurs **exogènes** comme des facteurs de croissance. Il n'y pas qu'un facteur de croissance qui y participe, chacun est **spécifique** à un type ou un ensemble de cellules.

EXEMPLE

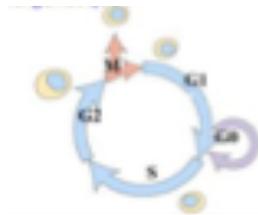
Si la cellule est un lymphocyte bloqué en phase G1/S (état G0), elle peut recevoir l'ordre de se diviser par des facteurs de croissance, par exemple parce qu'un virus est arrivé et qu'il faut amplifier un clone de lymphocyte B pour produire les anticorps adaptés.

I. POINTS DE CONTRÔLE DU CYCLE CELLULAIRE

La succession d'événements au cours du cycle cellulaire implique un contrôle de qualité, ce sont :

POINTS DE CONTRÔLE = CHECKPOINT (bilingue ce Gigi)

Chaque étape et sous-étape du cycle cellulaire fait l'objet d'un mécanisme spécifique de contrôle qualité.



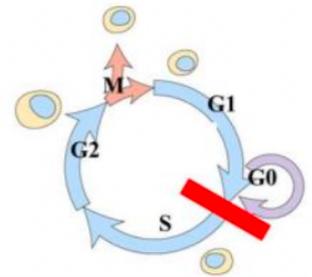
En progressant dans le cycle, la cellule va devoir s'assurer de 2 choses	
Si elle est en capacité de se diviser	Vérification : <ul style="list-style-type: none"> - Assez de nourriture et de constituants pour dupliquer l'ensemble des molécules qui la constituent - Ordre de se diviser - Espace suffisant pour sa division → Réponse à ces 3 questions (nourriture, signalisation, espace) qui détermine l'organisation des tissus La cellule c'est comme nous, on a faim, on reçoit des signaux de faim (#bioch) et notre estomac n'est pas extensible à l'infini !
Si elle peut passer à l'étape suivante	Vérification : <ul style="list-style-type: none"> - Étape précédente totalement terminée ? - Si dommages, réparation terminée ?

A. CHECKPOINT G1/S

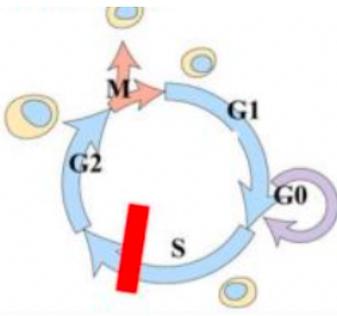
Point important de ce checkpoint :

Ce qui consomme beaucoup d'énergie à la cellule, c'est le phénomène de **réplication** donc quand elle doit **synthétiser** son ADN.
 Or, la cellule préfère éviter cette étape si elle ne se divise pas ensuite.
 C'est pourquoi, pour la majorité des cellules, la **décision** d'entrer ou non dans le cycle cellulaire se fait entre les phases G1 et S.

Donc, une fois engagée, la cellule est obligée (sauf exception comme toujours) d'aller jusqu'au bout, **pas de retour en arrière** possible.



B. CHECKPOINT INTRA-S



☛ RAPPEL : Pendant la phase S :
 - Réplication de l'ADN + chromatine

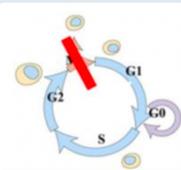
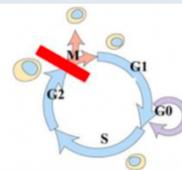
Il est possible qu'un **blocage** ou un **accident** pendant cette phase survient (pas assez d'ADN polymérase, de nucléotides, endommagement de l'ADN par irradiation...). Dans ce cas-là, **ARRÊT** de la réplication.
 → Ça correspond au checkpoint intra-S !

Solution :
 - **Réparation** du dommage
 - Si incapable de réparation, suicide par **apoptose** ou **sénescence**

C. CHECKPOINT G2/M

Étape clef +++ due à la vérification de :

- **Réplication** complètement **aboutie** (sinon drame de diviser des K pas totalement répliqués)
- Bonne **duplication des organites** pendant la phase G2
- Pas d'endommagements de l'ADN (il faut qu'il soit réparé)



D. CHECKPOINT MITOTIQUE (cf cours cytosquelette)

Vérification du bon attachement de tous les K de manière bipolaire aux fuseaux avant l'anaphase (intervention de l'APC, séparine, sécurine...)

II. TRANSITION G1/S

Il existe une **universalité** des mécanismes qui régulent le passage de chacune des phases. Cette universalité est en grande partie basée sur l'apparition successive de couples de **cycline-cdk**.

Chacune des transitions est basée sur l'**activation** de ces couples :

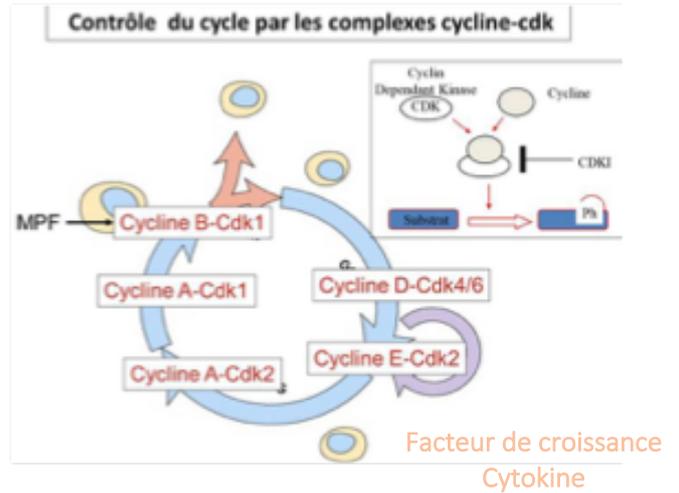
- Entrée en phase S (entre G1/S) : Cycline D-Cdk4/6 + Cycline E-Cdk2
- Entrée en G2 : Cycline A-Cdk2
- Entrée en mitose : Cycline A-Cdk1 + Cycline B-Cdk1

ANALOGIE :

Notre cellule peut être comparée à une voiture avec une pédale d'accélération les couples de Cycline/Cdk, mais comme sur toute voiture, pour contrôler la vitesse, on retrouve également une pédale de frein : les Cdk, avec i pour inhibiteur.

RAPPEL BIOCH :

Kinase : enzyme qui va phosphoryler des protéines qu'elle est capable de reconnaître et qui sont ses substrats. Cette phosphorylation leur (= protéines) confère une **propriété particulière** essentielle à la poursuite du cycle (notamment l'activation de ces protéines).



« Cycline dépendant » (comme ATP dépendant) signifie que cette protéine kinase cdk ne peut **rien faire toute seule**, elle a besoin d'être associée à une cycline, sans qui elle ne fait pas progresser le cycle cellulaire.

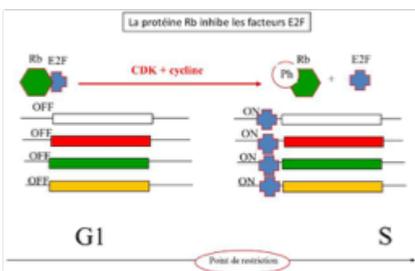
D'un point de vue moléculaire, « activer la phase S » veut dire activer l'expression de gènes (On/Off).

Chaque rectangle ci-contre est un gène différent qui est nécessaire à la réplication de l'ADN (ex : ADN polymérase, ADN ligases, primases...). Ces gènes ne s'expriment pas pendant la phase G1 car la cellule n'en a pas besoin. Par contre, l'expression de ces gènes entraîne le commencement de la phase S (car les éléments nécessaires pour répliquer l'ADN sont présents).

La transition G1-S nécessite la transcription de nombreux gènes

Sur le schéma, on retrouve que 4 gènes ce qui n'est pas conforme à la réalité où on en retrouve des centaines.

Le point de restriction entre la phase G1 et la phase S va basculer vers la phase S et entraîner l'expression / l'activation de ces gènes.



Fiche d'identité de la famille de E2F

Rôle : Entraîner l'expression des gènes permettant d'enclencher la phase S et d'activer la transcription

⚠ E2F en est capable que quand il est **actif** et **fonctionnel**

Lieu d'action : Fixation sur le promoteur (cf. biomol) de ces gènes

Raison de l'inactivité : due à la liaison avec la **protéine Rb** (RétinoBlastoma) lors du cycle cellulaire sauf en phase S

But : Rendre la famille E2F active

ANALOGIE :

E2F peut être vu comme un parent

Rb peut être vu comme un enfant en bas âge

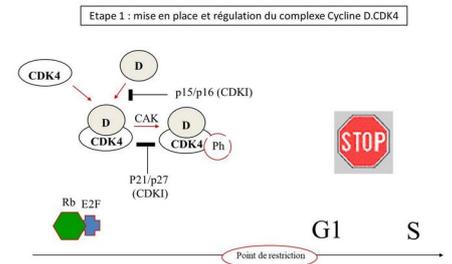
Quand E2F est avec Rb, il doit s'occuper de Rb, ce qui l'empêche d'aller travailler. Il n'est dans cette situation pas actif car incapable d'entraîner l'expression des gènes. Mais quand Rb est avec sa nounou (ce qui peut être représenté par sa DOUBLE phosphorylation (car Rb n'est pas un enfant sage ^^)), E2F est libre d'aller travailler.

A. 1^{ÈRE} ÉTAPE : MISE EN PLACE ET RÉGULATION DU COMPLEXE CYCLINE D-CDK4

→ Entrée en jeu du couple **Cycline D-cdk4 ++**

Plusieurs étapes :

- **Fixation** de la cycline D à cdk4
- Formation d'un **hétérodimère** (2 éléments différents mis ensemble)
→ **NON actif** : Formation NON suffisante pour que le couple fonctionne par lui-même
- Activation d'une autre kinase = **CAK** qui va se charger de **phosphoryler Cdk 4**
- Cycline D + Cdk 4 phosphorylé
→ Complexe **ACTIF** : Il va agir comme une kinase.



« Pédales de frein » = **Cdki** (petites protéines ayant chacune leur cible) à la réalisation de cette étape :

- **p21** (= protéine 21 000 Dalton) et **p27** : **inhibent** la phosphorylation de Cdk4 par **cak** ainsi que la phosphorylation de Rb par **Cdk4** (inhibition sur le schéma montrer par le signe ⊥)
- **p15** et **p16** : **inhibent** la formation du complexe **cycline D-cdk4**

Flexibilité du système : on remarque qu'il existe différentes protéines de frein qui agissent à différents niveaux, pas exprimées en même temps et ne répondent pas toutes au même signal

B. 2^{ÈME} ÉTAPE : PHOSPHORYLATION DE RB PAR CDK4/D

Une fois active, cdk4 va phosphoryler Rb mais cette première phosphorylation de Rb n'est **pas suffisante ++**, même si elle est **nécessaire ++** pour activer la transition G1/S.

C. 3^{ÈME} ÉTAPE : MISE EN PLACE DU COMPLEXE CYCLINE E/CDK2

→ Entrée en jeu du couple **Cycline E-cdk2 ++**

On retrouve le même schéma que précédemment :

- **Formation** du couple (NON actif)
- **Cak** active cdk2 par phosphorylation (actif)

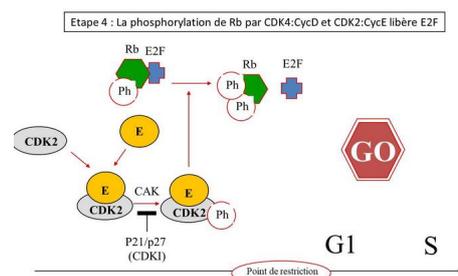
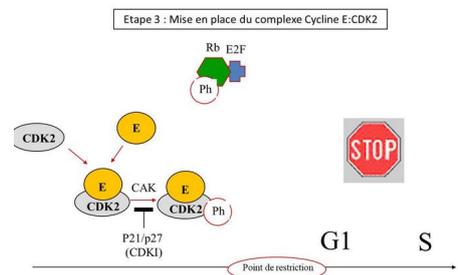
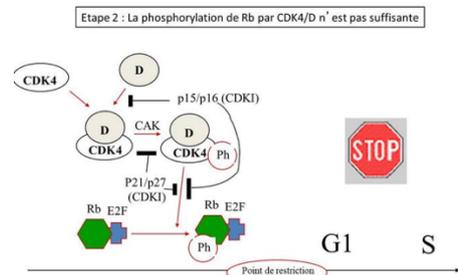
Même **pédale de frein** : p21/p27 (= cdki) qui inhibe cak

⚠ On a successivement (et non simultanément) l'intervention de :

- Cycline D-cdk4
- Cycline E-cdk2

D. 4^{ÈME} ÉTAPE : PHOSPHORYLATION DE RB PAR CYCLINE E/CDK2

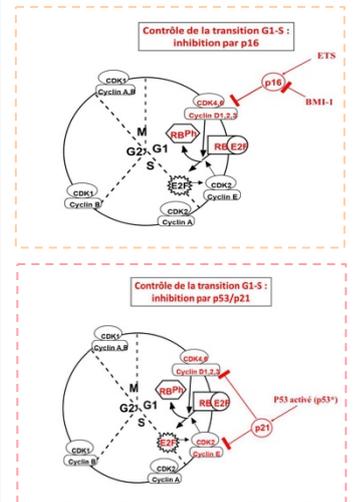
Deuxième vague de phosphorylation de Rb réalisée par le couple **cycline E-cdk2** conduisant à une **hyperphosphorylation** de Rb. Elle est **suffisante** (et par logique, elle est aussi **nécessaire ++**)



++ **E2F est libéré** (de sa liaison avec Rb qui perd sa capacité à l'inhiber par cette double phosphorylation) et capable d'**activer la transcription** des gènes de réplication ++

NB : Si on replace l'ensemble de ces réactions sur le cycle cellulaire, ce n'est que la reprise exactement de ce que l'on a dit : l'action successive de ces 2 couples cycline/cdk, dont l'activation est sous la dépendance de facteur de croissance (comme cdk, E2F...), a pour but de libérer E2F pour la transcription des gènes de la phase S.

Contrôle de la transition G1/S : les pédales de frein (cdki)	
Inhibition par p16	<p>Rôle de p16 : Action plus principalement sur le couple cycline D-cdk4</p> <p>Contrôlé par l'expression des gènes suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Facteur BMI-1 : inhibe p16 donc active la transcription (inhibiteur de l'inhibiteur = accélérateur cellulaire) - ETS : active p16 donc freine la transcription (activateur de l'inhibiteur = pédale de frein) <p>→ Action en amont</p>
Inhibition par p53/p21	<p>Rôle : action sur les 2 couples</p> <p>p21 est sous dépendance du gène p53 (=facteur de transcription) p21 = cible transcriptionnel de p53 (quand p53 est activé, il active p21) p21 = pédale de frein en amont</p>



VOIR SCHEMA BILAN

III. P53 ET LES CANCERS

A. ACTIVATION ET RÉPONSES DE P53

+ Fiche d'identité de p53 +

p53 :

- Protéine centrale nommée **intégrateur** car son activation permet l'intégration de beaucoup de signaux venant de **l'extérieur**
- **Facteur de transcription, gène suppresseur de tumeur**

Rôle : Entraîner l'expression d'un grand nombre de gène que p53 a sous sa **dépendance**

Activable par : un **stress cellulaire** (quel qu'il soit, on a une activation de p53), par exemple :

- **Téломères** non fonctionnels
- Agents **génotoxiques** (qui endommagent l'ADN)
- Signaux perçus comme **anormaux** (ex : activation d'un oncogène qui force la cellule à se diviser plus que la normale)
- **Déplétion** (diminution) en **nucléotide** ou tout autre signal de stress métabolique

p53 activée est capable de :

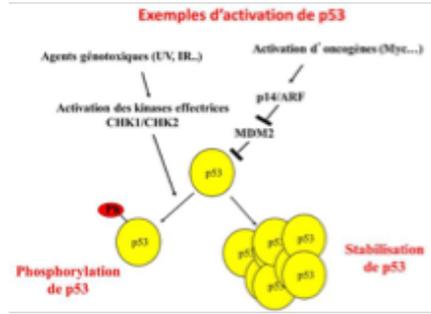
- Déclencher un **arrêt** du cycle, soit **transitoire**, soit **permanent** (sénescence)
- Aide la cellule à se **réparer** en activant des gènes impliqués dans la réparation cellulaire
- Déclencher la **mort cellulaire** (apoptose) grâce à l'activation d'autres gènes impliqués dans la voie apoptotique
- Entraîner la **différenciation**

Dans tous les cas, la cellule arrête de se diviser. Parfois p53 entraîne une sénescence, une apoptose ou encore parfois une différenciation. On ne sait pas encore tout sur cette décision, mais on sait que cela dépend du contexte cellulaire, du niveau d'activation de p53 pour déterminer la réponse appropriée.

Il existe 2 grandes voies d'activation de p53

PAR MODIFICATION POST-TRADUCTIONNELLE DE P53

- 1) Des agents **génétoxiques** (UV, RX...) activent 2 couples de kinases effectrices : **chk1/chk2**.
- 2) Les kinases activent vont **phosphoryler** (très utilisée comme méthode) **p53** par des cascades de phosphorylation (non évoquées).
- 3) p53 activée joue un rôle de **facteur de transcription**.



PAR MODIFICATION DE LA QUANTITÉ DE P53

- 1) **Activation de p14** à la suite d'une activation **anormale** (sur-activation) de gènes (des **oncogènes** comme la protéine **Myc**) qui poussent la cellule vers un cancer
- 2) p14 est une pédale de frein capable d'**inhiber l'inhibiteur** de p53 (aka **MDM2**)
- 3) MDM2 inhibé, p14 **active indirectement** p53 et permet sa stabilisation de sa quantité

Fichez d'identité de MDM2

MDM2 : Protéine **inhibitrice** de **p53**
Rôle : **Navette** entre le noyau et le cytoplasme

- 1) p53 est synthétisée dans la cellule et on la retrouve au niveau du noyau
- 2) Liaison entre p53 et MDM2
- 3) MDM2 liée à p53 est capable d'exporter p53 du noyau **vers le cytoplasme** en passant par le port cellulaire
- 4) MDM2, une fois dans le cytoplasme, entraîne p53 dans le **protéasome** (usine à dégradation des protéine)
- 5) P53 est **dégradée**
- 6) MDM2 retourne dans le noyau et ainsi de suite

→ MDM2 est donc un **accélérateur** du cycle cellulaire car il empêche le rôle p53 (= pédale de frein)

Ce système va permettre de maintenir un **bas** niveau de p53 qui n'est **pas** suffisant pour **bloquer** la transcription.

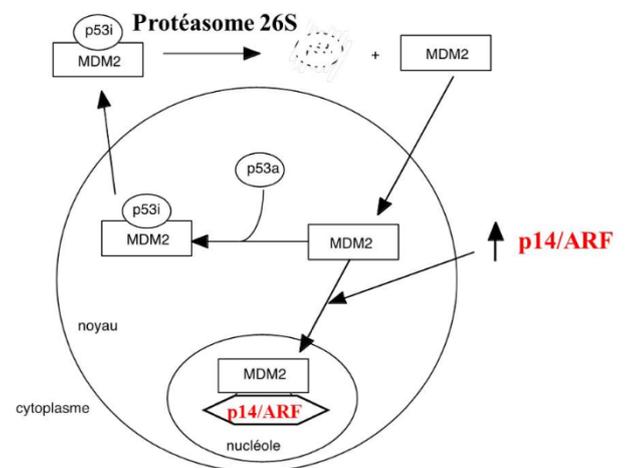
RAPPEL : p53 est une pédale de frein, donc si on le détruit, il n'est pas en quantité suffisante pour empêcher la poursuite du cycle cellulaire.

ACTION DE P14

- 1) Entrée en jeu de **p14**
- 2) **Fixation** de p14 à **MDM2**
- 3) P14 va entraîner MDM2 dans le **nucléole**
- 4) **Séquestration** de MDM2 dans le nucléole **l'empêchant** d'agir sur p53 (même si le nucléole ne présente pas de membrane)
- 5) P53 n'est **pas dégradé** (car pas amener dans le protéasome)
- 6) Concentration de p53 **augmente** donc arrêt du cycle cellulaire

RAPPEL : Le nucléole permet notamment la biosynthèse des ribosomes. On voit ici qu'il est capable de contrôler l'activation d'une protéine essentielle (p53) de contrôle du cycle cellulaire

L'inhibition de p53 par MDM2 est abolie par p14/ARF



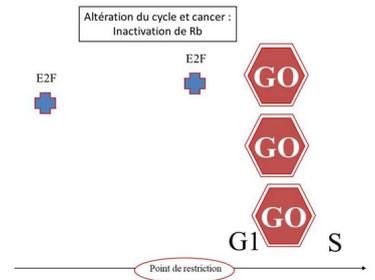
B. ALTÉRATIONS ET PATHOLOGIES

Une des maladies caractéristiques du cycle cellulaire est le cancer. Pratiquement toutes les protéines qu'on vient de voir y sont altérées d'une façon ou d'une autre. Ces altérations contribuent alors à la formation des cellules cancéreuses.

INACTIVATION DE RB

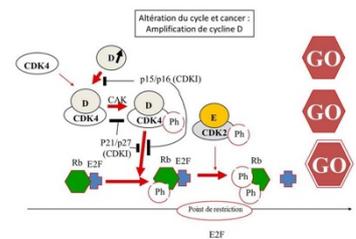
La protéine Rb (rétinoblastome) est le nom d'un **cancer de la rétine**, qu'on retrouve fréquemment chez les **enfants** ayant des **prédispositions** à ce cancer. Ces prédispositions sont liées à la **mutation** du gène Rb : **absence d'un des allèles** de Rb.

RAPPEL : Rb rentre dans la famille des gènes suppresseurs de tumeur. En **absence** de Rb, on ne **séquestre plus E2F** donc ce dernier peut agir à sa guise. Le cycle cellulaire est alors complètement **dérégulé** (sous l'action constante de E2F) et la cellule va **rompre son homéostasie** et se **sur-diviser**.
→ Apparition de cancer



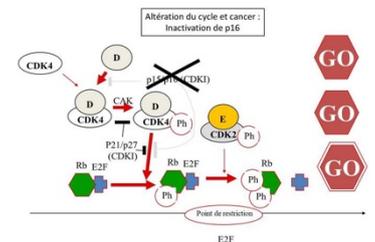
AMPLIFICATION DE CYCLINE D

RAPPEL : Cycline D est un accélérateur du cycle cellulaire. Souvent dans les cancers, on peut également avoir une **augmentation** de la cycline D. En augmentant sa concentration, l'équilibre est rompu ce qui va favoriser l'**activation du couple cycline D-cdk4** forçant la cellule à se **diviser plus** que la normale.



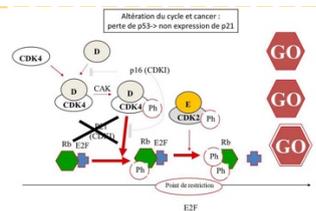
INACTIVATION DE P16

RAPPEL : p16 est une pédale de frein. Si on **inhibe p16**, on va enlever une possibilité que les cellules ont de réguler le cycle cellulaire. Donc, sans p16, on a moins de régulation et une **accélération** du cycle cellulaire, ça se retrouve dans de **nombreux cancers**. (La fumée de cigarette contribue à inhiber p16 dans les cellules épithéliales bronchiques.)



NON-EXPRESSION DE P21 OU PERTE DE P53

RAPPEL : p21 et p53 sont tous les deux des pédales de frein. Quel que soit l'organe ou le type de cancer, **50%** des cancers humains sont liés à une **mutation inactivatrice** de p53.



RÉCAP :

Soit on supprime les gènes suppresseurs / pédales de frein (comme p53, p16, Rb...) Soit on amplifie la proportion des accélérateurs du cycle cellulaire (comme cycline D...) → On a perdu l'homéostasie.

P'TITES DÉDIS :

Dédi à vous, car vous allez avoir besoin beaucoup de force et de motivation pour cette année, mais gardez en tête que c'est réalisable tant qu'on s'y met à fond :)