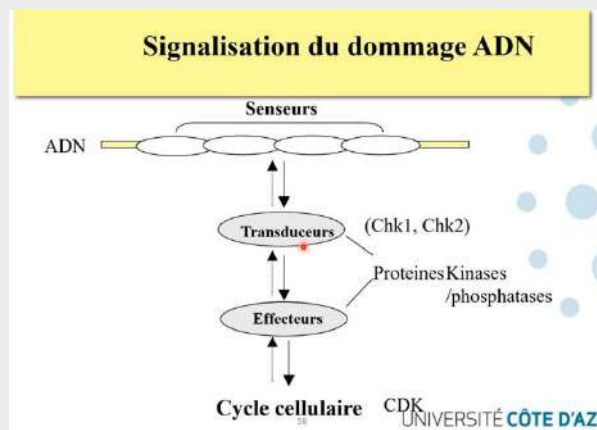


## Signalisation cellulaire

### IV. Transduction du signal d'un dommage à l'ADN

L'ADN endommagé c'est grave. Il faut à tout prix le reconnaître et réparer. Ici le signal est l'ADN endommagé qui va permettre de contrôler le cycle cellulaire.



On a la même logique qu'avec les récepteurs transmembranaires sauf qu'ici nous allons avoir des protéines senseurs qui vont reconnaître le signal qu'est l'ADN endommagé avec une reconnaissance, une réception du signal, une transduction du signal, une amplification et un effet. Les acteurs sont différents que précédemment mais la logique est la même.

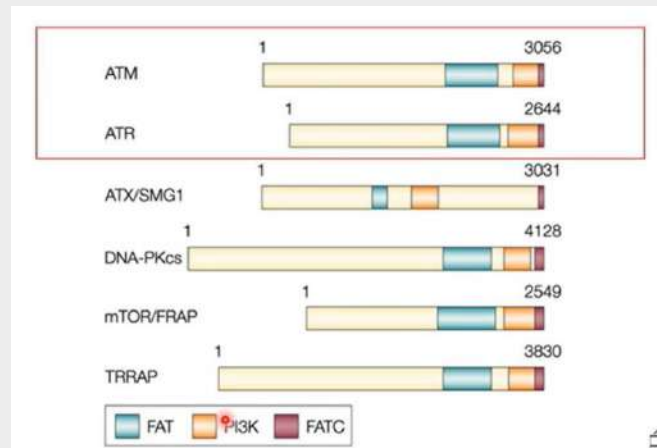
#### Pourquoi y'a-t-il tant de kinase ?

C'est **rapide**. Phosphoryler et déphosphoryler une protéine est très rapide. Ces communications nécessitent cette rapidité. On ne peut pas par exemple exprimer des gènes ce qui prendrait plusieurs minutes. C'est pour cela que les kinases sont importantes (Chk1 et Chk2 ici).

Tout cela va agir sur le **cycle** (cycline/Cdk) et les **gènes de réparation**.

Les senseurs vont aboutir à activer des **kinases**. Des protéines spécifiques reconnaissent l'ADN endommagée et dans les minutes qui suivent elles vont activer un premier étage de kinase : ATM et ATR (les 2 kinases les plus mises à contribution). De manière très intéressante elles sont de la même famille que PI3-K. Elles ont le même domaine kinase (= domaine PI3-K).

## Signalisation cellulaire : Transduction du signal d'un dommage à l'ADN



Il y'a à l'échelle évolutive une parenté entre les phénomènes de transduction de dommages à l'ADN endogènes et cette voie des PI3-K. Les domaines PI3-K se retrouvent aussi dans d'autres kinases qui sont aussi des kinases de transduction de l'ADN endommagé tel que la DNA-PK ou SMG1 et en même temps dans des protéines de régulation du cycle cellulaire comme mTOR.

### Que se passe-t-il à l'échelle moléculaire ?

Lors d'une cassure de l'ADN, elle est immédiatement prise en charge par un complexe de trois protéines : le complexe **MRN**.

*Le prof ne vous demande pas d'apprendre par cœur le nom de ces protéines mais de se rappeler de la logique du système.*

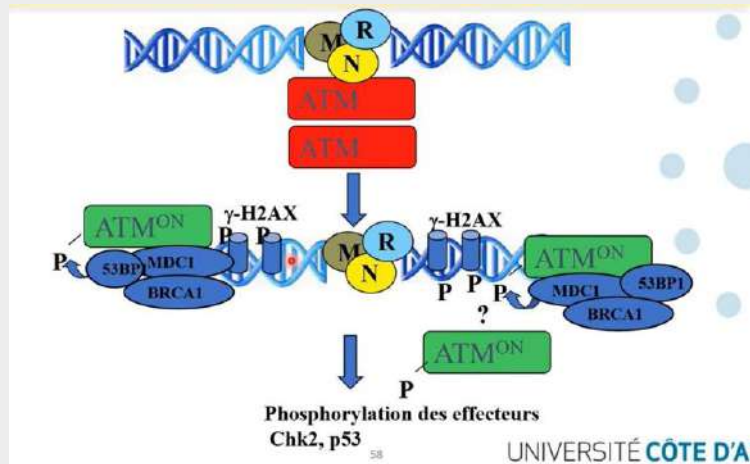
Ce complexe est formé de trois protéines : Mre11, Rad50 et Nbs1. C'est ce complexe qui va tout de suite amener la kinase ATM dans ce type de coupure (dans d'autres types de dommages se sera plutôt ATR). ATM va s'autophosphoryler et phosphoryler d'autres protéines.

Dans l'entourage de la cassure, il y'a un variant d'histone assez bien réparti dans le génome (pas présent dans tous les nucléosomes) nommé H2AX.

Ce variant va être phosphorylé en  $\gamma$ -H2AX.

Il va servir de point de départ à la formation d'un échafaudage signalétique (voyez le parallèle avec l'activation au niveau de la membrane plasmique) formé d'un grand nombre de protéines, 53BP1, MDC1, BRCA1 qui vont chacune avoir leur fonction dans la transduction du signal mais aussi dans la réparation et se propager sur des milliers de paires de base.

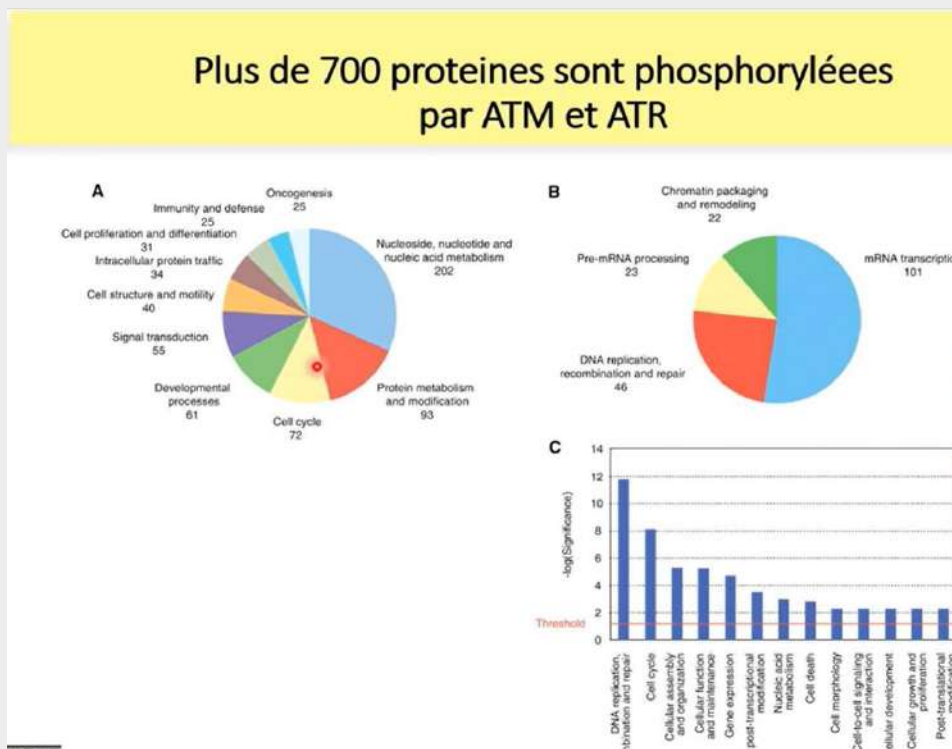
## Signalisation cellulaire : Transduction du signal d'un dommage à l'ADN



C'est exactement la même logique. A partir d'une simple cassure qui est très ponctuelle, le signal va s'amplifier sur le long de l'ADN ce qui va créer cet échafaudage signalétique. Quand ce dernier est suffisamment fort, on va phosphoryler et donc induire le signal (dans le cas d'ATM, Chk2 et dans le cas d'ATR, Chk1). Chk2 est d'ailleurs une des kinases qui va activer p53.

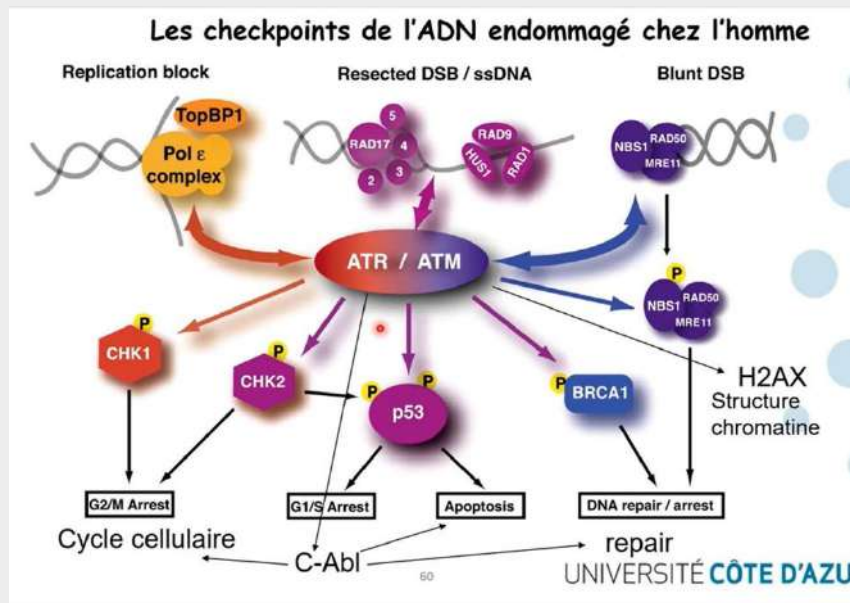
Il faut savoir que ceci est une version simplifiée. ATM n'a pas que H2AX comme substrat. Des études protéomiques ont montré que ATM et ATR phosphorylent potentiellement plus de 700 protéines dans nos cellules. *Vous avez compris qu'on ne va pas toutes les voir. H2AX ça suffit.*

Ces protéines sont impliquées les différentes fonctions cellulaires impliquée dans la reconnaissance et les dommages de l'ADN.



Si le prof insiste là-dessus c'est parce que si dans le cours on insiste sur quelques acteurs clés, derrière il y'a toute une multitude d'évènements concertés qui se produisent qui contribuent à la robustesse de la cellule ce qui renvoi à la notion de réseau systémique essentiels à la vie vus dans le cours d'introduction.

Pour résumer nous pouvons avoir différents types de dommage à l'ADN. L'exemple pris précédemment était une cassure double brin mais il peut y'en avoir d'autres reconnus par des systèmes différents qui vont activer le couple ATM/ATR.



Il y'a un gradient de couleur qui montre que ATM et ATR ont chacune leurs propres affinités pour certains dommages mais les protéines sont proches et si ATM est mutée ATR peut prendre la relève.

Le simple brin est reconnu par deux complexes : RAD17 et RAD9-HUS1-RAD1 souvent appelé complexe 911 qui va activer ATM et ATR, un peu des deux.

Enfin on a un complexe qui va se fixer sur les fourches de réplication qui sont bloquée parce qu'il y'a un obstacle (structure de la chromatine trop importante ou un dommage à l'ADN qui bloque la progression de la polymérase.

Dans ce cas là on a TopBP1 ou Pol ε complex qui vont activer ATR et sous ATR/ATM se trouvent plusieurs protéines qui vont avoir de multiples effets. Chk1 et Chk2 vont arrêter le cycle cellulaire.

BRCA1 est une protéine de réparation des cassures double brin par recombinaison homologue. H2AX va modifier la structure de la chromatine.

### Quelles sont les conséquences d'une réponse au dommage non fonctionnelle ?

Quand ces mécanismes sont dysfonctionnels le génome est mal maintenu ce qui entraîne de l'instabilité, des maladies liées à des mutations congénitales et la sénescence ce qui fait que nos organismes vieillissent

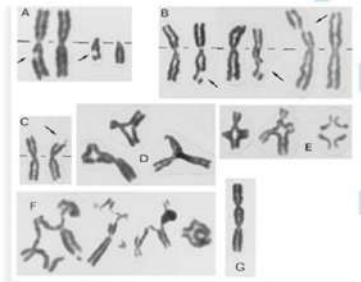
Consequences d'une réponse au dommage non fonctionnelle

- Instabilité chromosomique

- Maladies  
- Ataxia telangiectasia  
fraumeni ...

- Senescence

- Li-  
⇒



Dédi à Athéna



Dédi à Camnésie et son petit chat trop mignon

