

RECAP' : CYCLE CELLULAIRE

I. RÉGULATION DU CYCLE CELLULAIRE

★ division des cellules eucaryotes sous ordres moléculaires :

- **G1** = paire de chr à **1 chromatide** ($2n$ chr)
- **S** = réplication
- **G2** = paire de chr à **2 chromatides** ($4n$ chr)
- **M** = mitose → 1 cellule parentale donne 2 cellules filles identiques ($2n$ chr)

★ EXPERIENCES : mutations **conditionnelles**

- T° **permissive** : phénotype **sauvage**
- T° **non permissive** : phénotype **muté**

→ LI Hartwell : découverte des mutants thermosensibles → **gènes CDC**

II. LES POINTS DE CONTRÔLES = CHECKPOINT

✦ CHECKPOINTS ✦

contrôle de qualité

→ s'il détecte une anomalie, alors il va bloquer la progression du cycle (anomalie la plus grave mais la moins fréquente = coupure double brin)

universels

→ quel que soit le type de dommage (chimique, physique) ou de type de transition (du cycle cellulaire)

★ Ici, on a le gène muté en question et la levure subit une irradiation, ou est à T° non permissive, d'où les résultats suivants :

PAS de gène muté = cellule sauvage	<ul style="list-style-type: none"> • <u>s'arrête</u> en G1 car checkpoint fonctionnel • si pas trop grave : <u>reprend</u> le cycle 	/
CDC13	<ul style="list-style-type: none"> • cellule en <u>phase M</u> : complète le cycle • cellule en <u>phase S</u> : incapable de compléter le cycle 	transition G2/M
RAD52	<ul style="list-style-type: none"> • <u>mort</u> de la cellule = <u>checkpoint actif</u> = incapable de se réparer 	protéine pour la réparation de l'ADN
RAD9	<ul style="list-style-type: none"> • <u>continue de se diviser</u> même avec des dommages • en <u>meurt à la fin</u> par excès (la cellule n'a pas compris qu'elle va mal) 	checkpoint G1/S et G2/M
CDC9	<ul style="list-style-type: none"> • <u>s'arrête en phase S</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • protéine pour la réplication = ligase

CHECKPOINT G1/S

- taille et nourriture
- signalisation
- dommages de l'ADN

CHECKPOINT intra-S

- blocage de réplication (non définitif ou définitif)
- dommages de l'ADN

CHECKPOINT G2/M

- activation MPF
- taille et dommages ADN
- vérifie si réplication = okay

CHECKPOINT MITOTIQUE

- ACP-CDC20 par MAD2
- attachement chr

III. TRANSITION G1/S

★ **transition G1/S** = la plus importante

→ **G1** = gènes codant les enzymes de réplication **réprimées**

→ **S** = ces mêmes gènes sont en **"ON"**

💡 Mais comment activer ces gènes ???



1 CYCLINE D / CDK-4 (activé par la kinase CAK)

problème : phosphorylation de pRb par cycline D / CDK-4
= nécessaire
= mais NON suffisante



2 CYCLINE E / CDK-2 (activé par la kinase CAK)



3 2 phospho = HYPERphosphorylation de pRb

= suffisant et nécessaire



4 libération de E2F qui était séquestré par pRb



E2F (facteur de transcription) ira se fixer sur le promoteur
= activation de la transcription des gènes des enzymes de réplication

★ possibilité de **freiner le cycle** (ex : si cancers) : **p15, p16, p17, p21** qui **dépend de p53 (notre star)...** = **CDKI** = pédales de frein du cycle cellulaire + facteurs de transcription

(je sais, E2F en est aussi un, MAIS je suppose que Gigi fait une généralité parce que vous savez qu'il existe des exceptions pour tout...)

★ possibilité d'**accélérer le cycle** : **facteurs de croissance** (les cycline/CDK... en ont donc besoin)

IV. P53 ET CANCERS

★ THE retour de **p53** 🗨️ :

→ ce qui **déclenche p53** = tout ce qui met à **mal l'ADN** (agents génotoxiques, télomères non fonctionnels (cwucwu Gevorgane mdr), oncogènes supra-physiologiques, dépressions nucléotidiques)

→ ce que **p53 fait en retour** pour nos magnifiques cellules = elle les **arrête** (sénescence, quiescence, réparation ADN si possible, gènes pro-apoptotiques, différenciation...)

💡 MAIS comment concrètement activer p53 ???

MODIFS POST-TRAD

agents génotoxiques (UV, RX)

↓
kinases effectrices :

chk1/chk2 🎵

↓
p53 phosphorylée = facteur de transcription

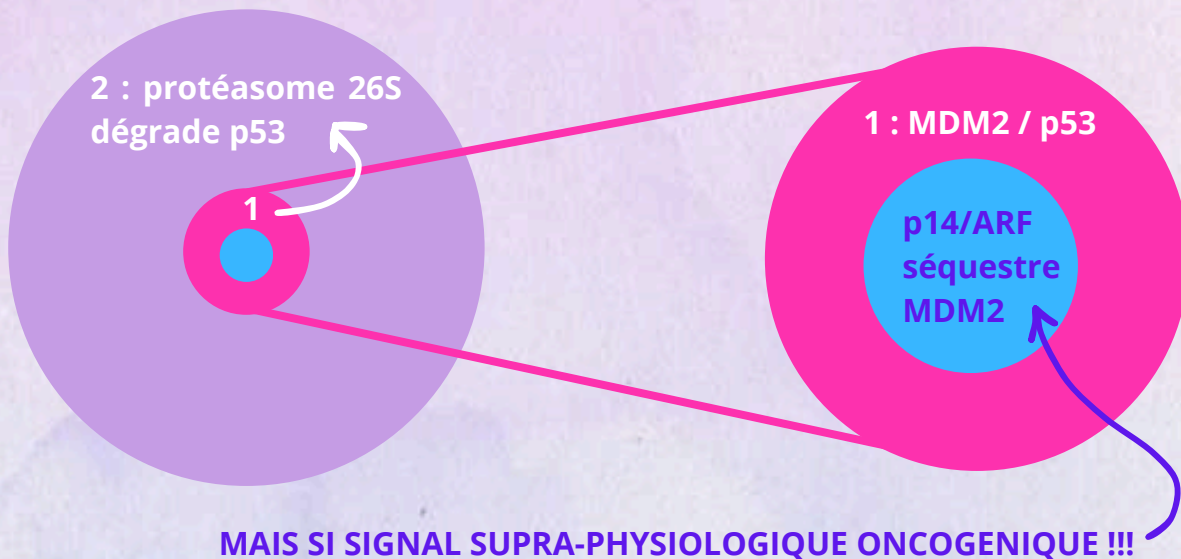
MODIFS DE SA QUANTITE

activation oncogénique supra-physiologique

↓
activation de p14 qui inhibe l'inhibiteur (MDM2) de p53

↓
quantité de p53 stabilisée

● **FOCUS MDM2** = inhibiteur de p53 = navette entre **noyau** (**nucléole** + **nucléoplasme**) et **cytoplasme** (**cytosol**)



INSTANT PATHO

→ ce qui favorise la progression d'un cancer :

- **inactivation** de **pRb** (E2F serait h24 libre)
- **amplification cycline D**
- **inactivation des freins cellulaires** (p16, p53 (inactivé dans 50% des cancers) qui entraîne dans sa chute p21)
- **suractivation** des **oncogènes**
- **désactivation** des **gènes suppresseurs de tumeurs**



hop là petite dédi au Bâton d'Asclépios maaaaaa

V. REGULATION DE LA REPLICATION

✨ Il existe un **équilibre** entre le **nombre d'origines**, la **taille du génome** et la **vitesse de réplication** ✨

★ chez l'humain : **plusieurs origines ++**

◦ **PAS DE SEQUENCES CONSENSUS** mais why ?? Tout simplement :

✨ parce qu'au fur et à mesure que la cellule se **différencie**, il y a de **moins en moins d'origines de réplication** ✨

◦ Par conséquent, on utilise **pas les mêmes origines à chaque fois !!**

MAIS on peut les cartographier car ces origines se regroupent en foyer !!

→ DONC : détermination des origines = **EPIGENETIQUE** (pas génétique)

LE PERMIS DE REPLIQUER UNE FOIS ET UNE SEULE FOIS +++



1 ORC → machinerie de réplication (recrute CDT1)



2 CDT1 recrute les hélicases (origine de réplication)



3 ORC + CDT1 + CDC6 + signaux = transition G1/S



4 hélicases (MCM2 à MCM7) : ouverture de l'origine

(2 fourches bidirectionnelles)



5 géminine = inhibe CDT1 (pas de re-réplication)

INSTANT PATHO

→ ce qui favorise la progression d'un cancer :

- excès de CDT1 = excès de réplication
- inhibition de la géminine



+..°.*☆*..°.* PETITES DEDIIIIIS +..°.*☆*..°.*



Dédi à mes amours que je ne présente plus <33



Dédi à la lune qui est véritablement envoûtante (même si sur les photos c'est mimi-cracra)



Dédi au ciel de ce jeudi matin, quelle grâce



*Dédi à ce faon de Nara, trop mims
je peux mourir*