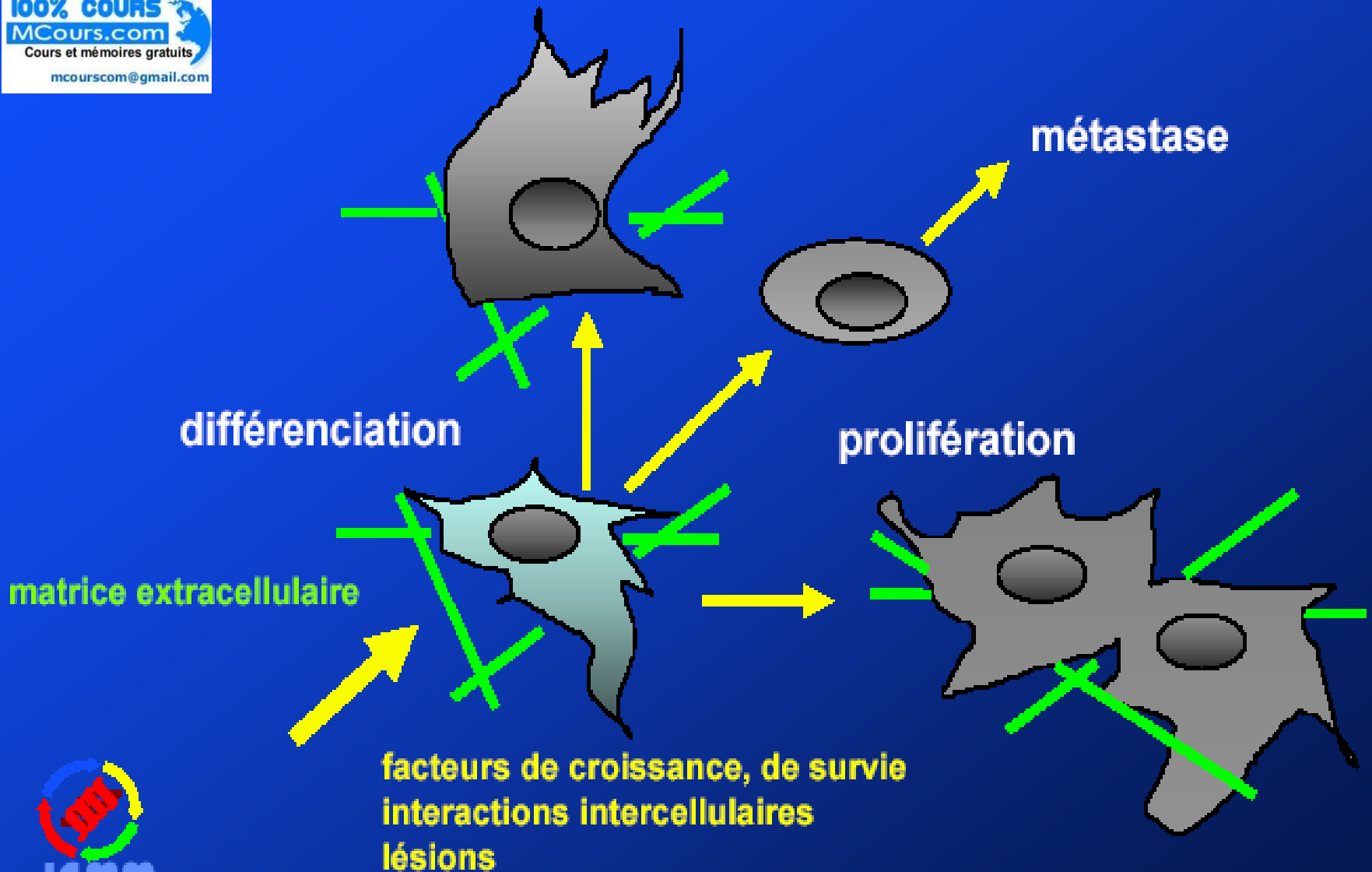
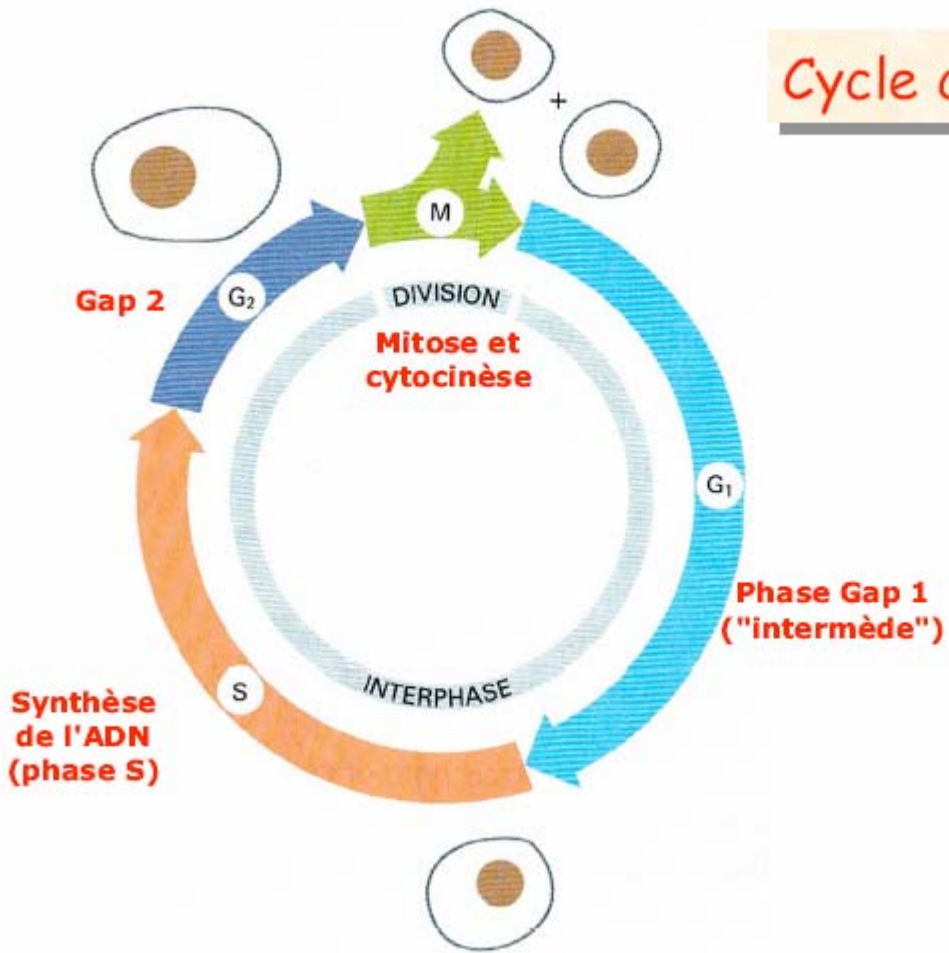


LES DESTINS CELLULAIRES SONT SOUS LE CONTROLE DE STIMULI EXTERNES



Cycle cellulaire



LE DEROULEMENT CORRECT DU CYCLE CELLULAIRE EST SOUS LA DEPENDANCE D 'UNE COMBINATOIRE QUI FAIT INTERVENIR LES ELEMENTS D 'UNE FAMILLE DE PROTEINE-KINASES (CDK) ET LEURS PARTENAIRES REGULATEURS (CYCLINES ET CDI)

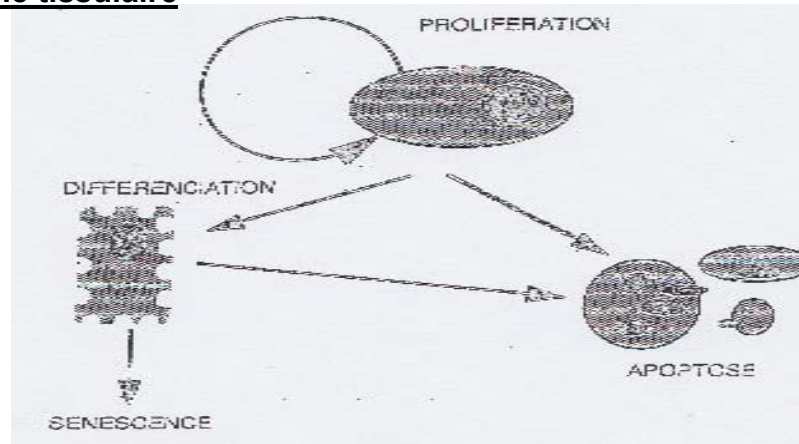
LES CYCLINES PARTICIPENT A L 'ACTIVATION PERIODIQUE DES CDK ET A LEUR CIBLAGE VERS DES SUBSTRATS SPECIFIQUES

LES INHIBITEURS (CDI) PARTICIPENT A L 'ASSEMBLAGE DES COMPLEXES CDK-CYCLINE ET EN RESTREIGNENT L 'ACTIVITE

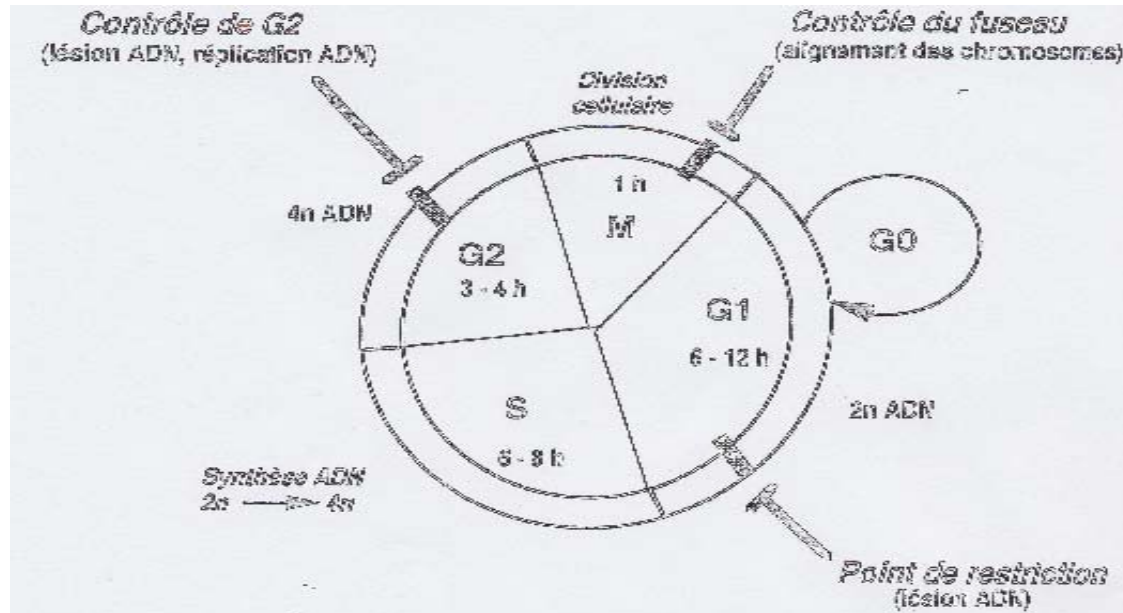
L 'ACTIVITE DES CDK ET DE LEURS REGULATEURS EST MODULEE PAR DES MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES (PHOSPHORYLATIONS, UBIQUITINATION)

MECANISMES DE LA PROLIFERATION ET DE LA TRANSFORMATION CELLULAIRE

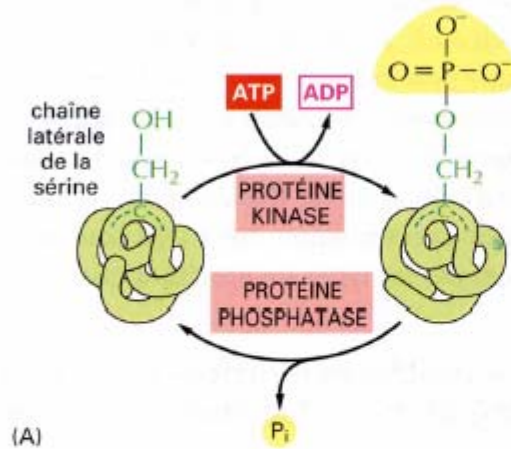
Homéostasie tissulaire



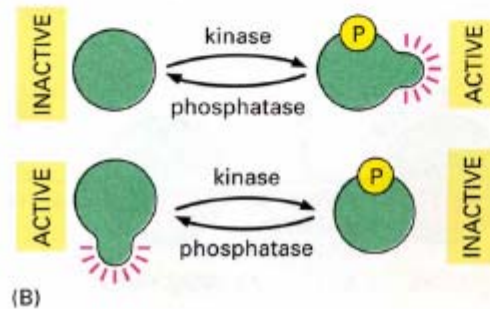
Les étapes du cycle cellulaire



Rappel: le rôle de la phosphorylation de protéines



Les acides aminés avec un groupe -OH (sérine, thréonine, tyrosine) peuvent être phosphorylés par des kinases spécifiques.



La phosphorylation peut avoir un effet activateur ou inhibiteur selon la protéine et l'acide aminé modifié.

LE CYCLE CELLULAIRE C 'EST AUSSI UN ENSEMBLE DE CONTRÔLES DE QUALITÉ (CHECKPOINTS)

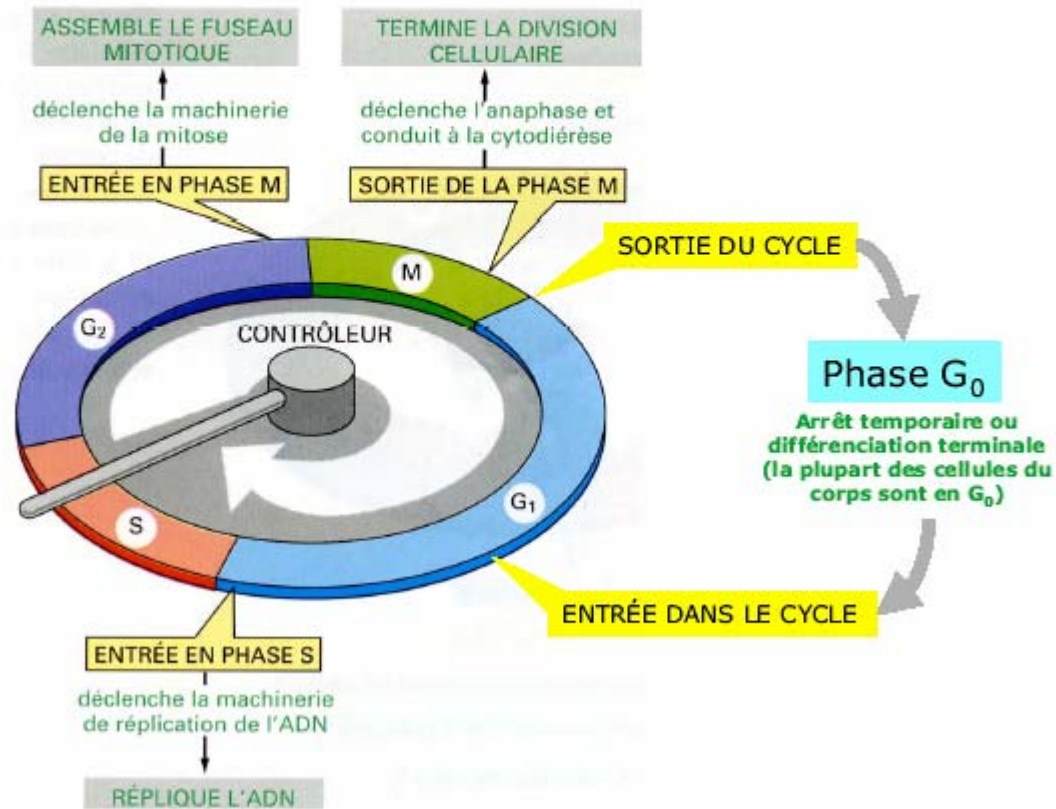
CONTRÔLE DU BON DÉROULEMENT DE LA PHASE S : CHAQUE RÉPLICON DOIT ÊTRE DUPLIQUÉ UNE SEULE FOIS ET TOTALEMENT

CONTRÔLE DE L 'INTÉGRITÉ DE L 'ADN : DÉTECTION DES LÉSIONS ET RÉPARATION

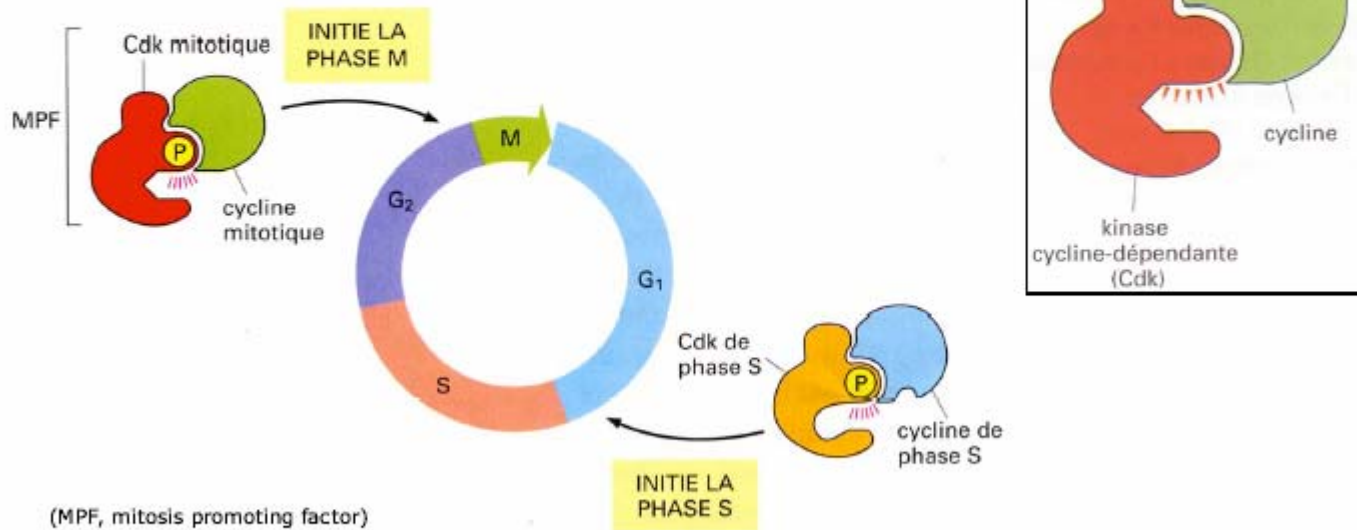
SÉGRÉGATION CORRECTE DES CHROMOSOMES

NOS CYCLES CELLULAIRES SONT COMPTÉS : ÉROSION TÉLOMÉRIQUE

Contrôle du cycle cellulaire

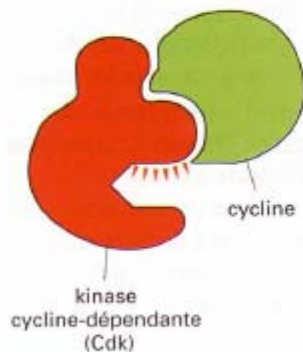


Fondement du système de contrôle: Activation cyclique de certaines protéines kinases

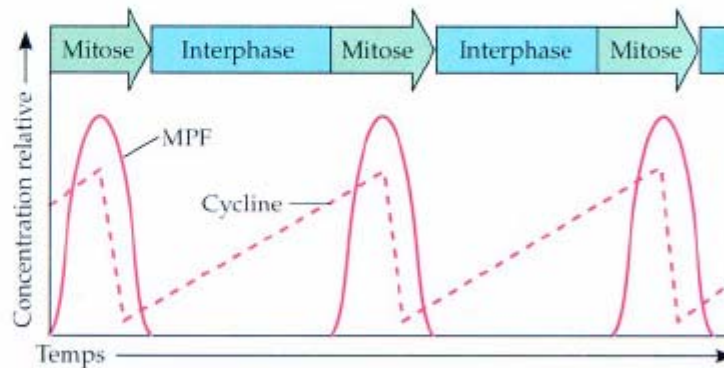


Des kinases du type Cdk stimulent l'entrée en phase S et en mitose.

Les quantités de cycline sont cycliques
-> l'activité de la Cdk correspondante est cyclique



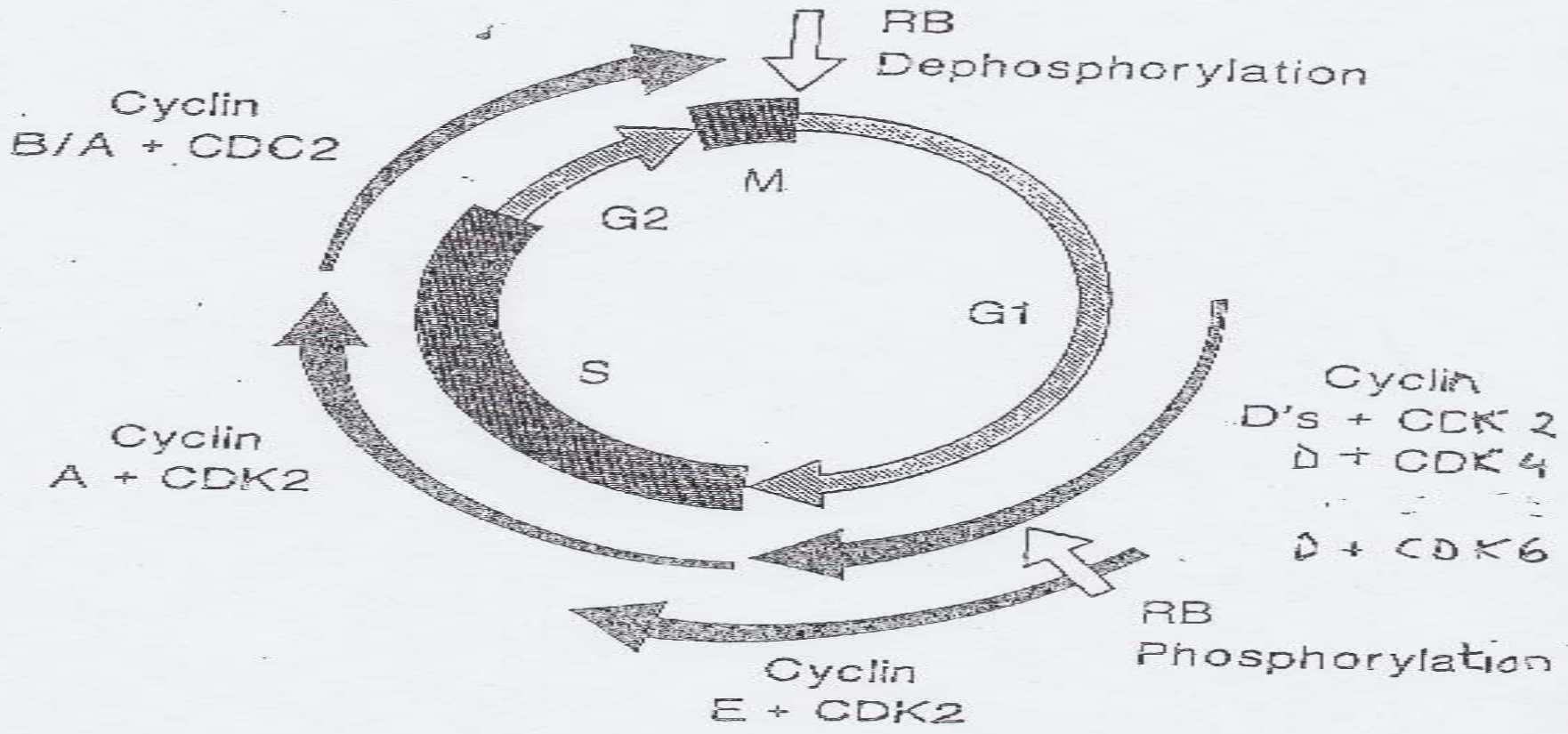
La formation d'un complexe avec une cycline partenaire est essentiel, mais pas suffisante, pour l'activité de la kinase Cdk. Sans la cycline, la Cdk ne peut pas être activée.



(MPF, mitosis promoting factor = complexe de Cdk et cycline mitotique)



Expression des cyclines et Cdk au cours du cycle



Progression G1 : Cdk2,4,6 = cyclines D

Transition G1/S : Cdk 2 = Cycline E

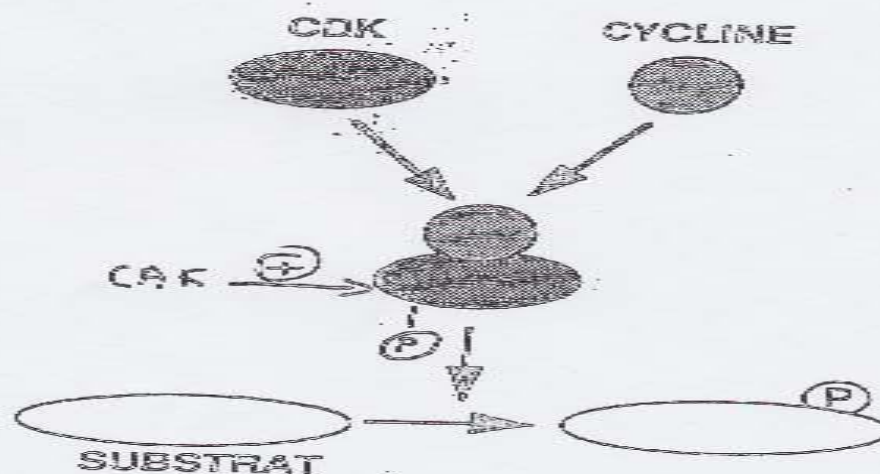
Progression S : Cdk2 = Cycline A

Entrée et progression en M : cdc2 = Cycline A et cycline B

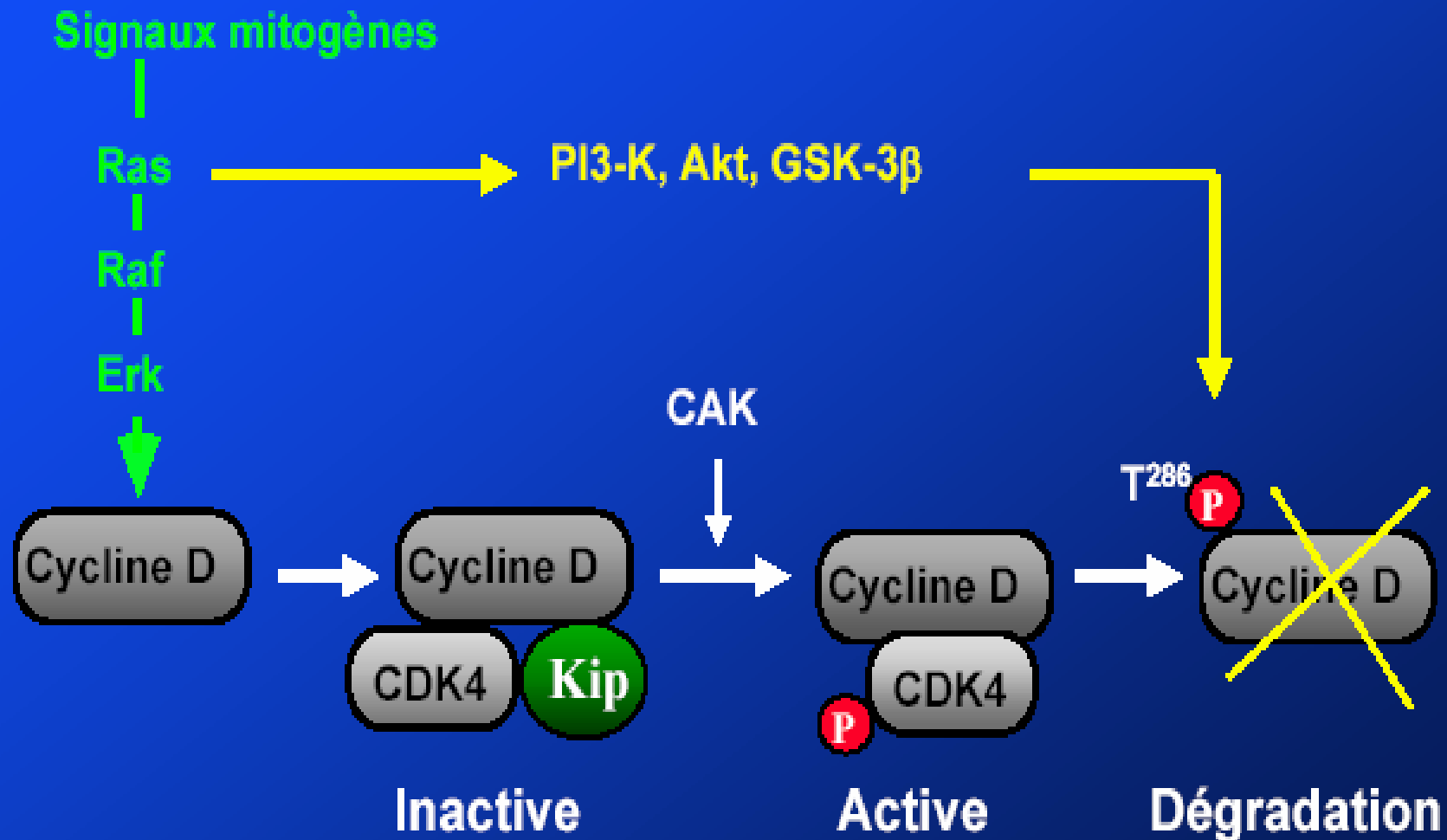
LES PROTEINES REGULATRICES DU CYCLE CELLULAIRE

A - Cyclines et kinases dépendantes des cyclines (CDK) (Cyclin Dependent Kinases)

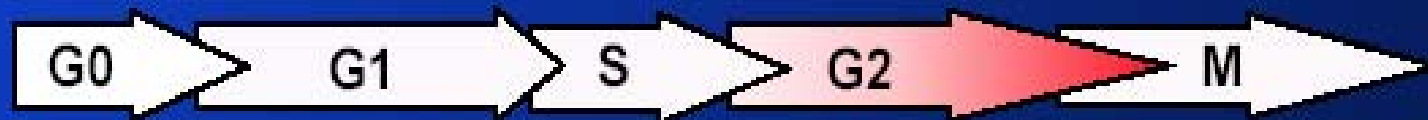
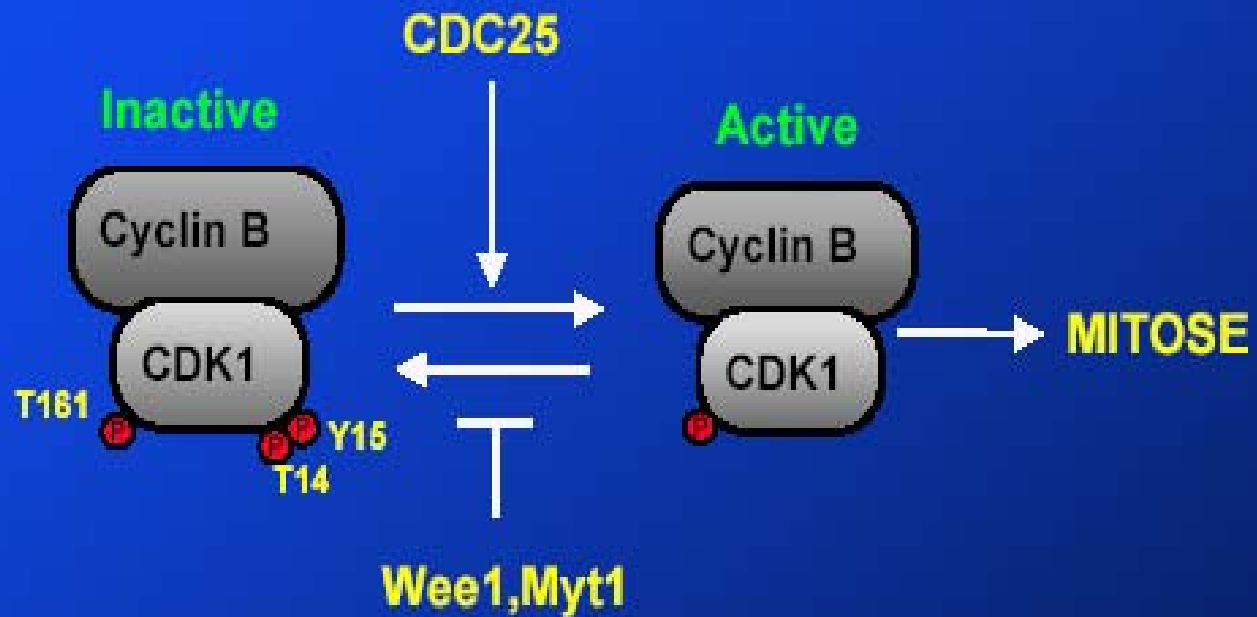
- 1) Cdk : famille de sérine kinases → phosphorylation substrats spécifiques
- 2) Cyclines :
 - pas d'activité enzymatique
 - synthèse et dégradation périodique
 - s'associent à \neq Cdk → régulation
- 3) Activation des Cdk :
 - Association avec cyclines spécifiques
 - Phosphorylation par kinases activatrices : CAK
- 4) Cibles :
 - progression en G1 : protéine du rétinoblastome (pRb)
 - entrée en mitose : lamines, histones,



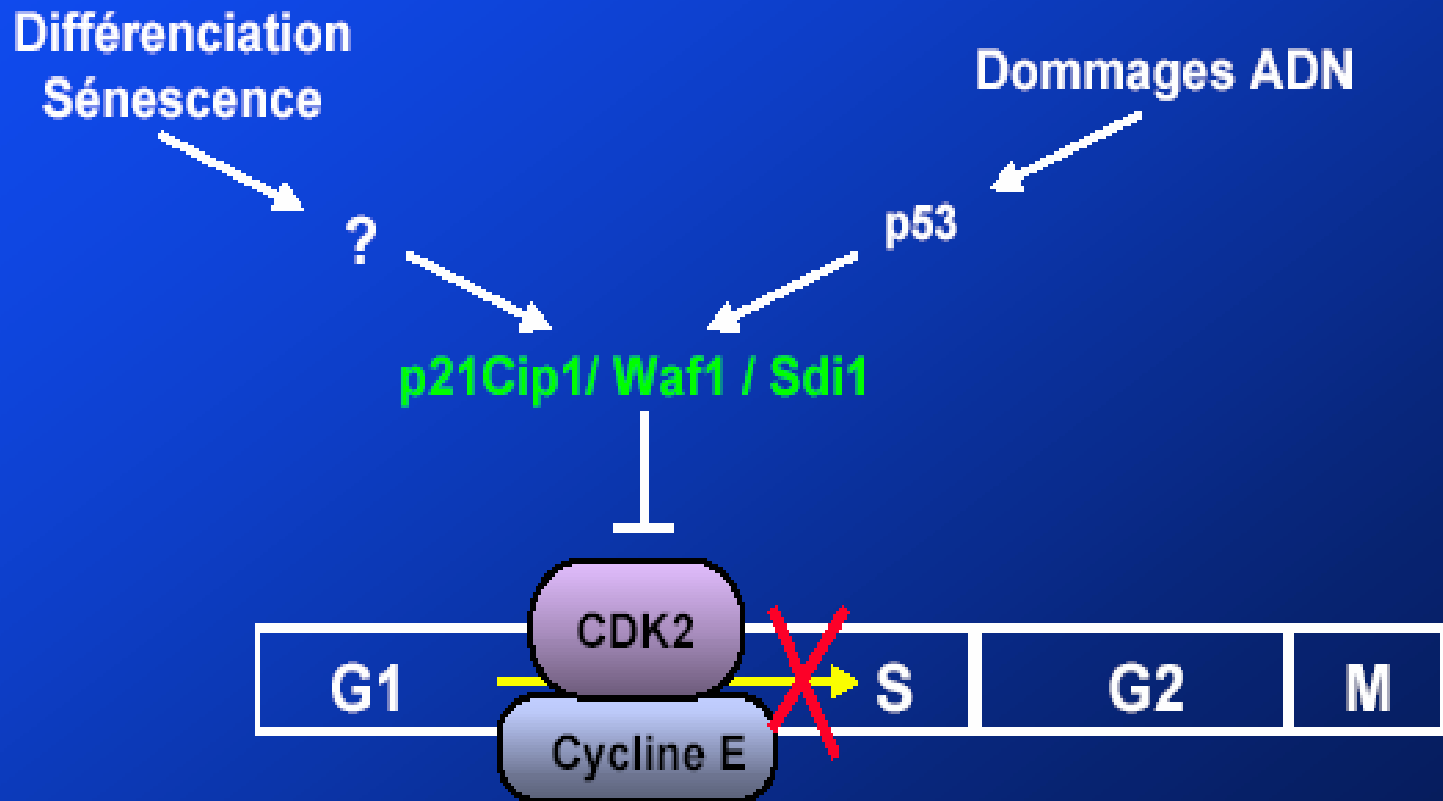
LES COMPLEXES CYCLINES D-CDK4,6: LE LIEN ENTRE SIGNAUX PERIPHERIQUES ET CYCLE CELLULAIRE



TRANSITION G2/M : PREPARATION DE LA MITOSE

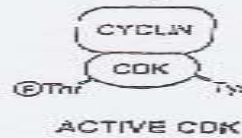


LA PROGRESSION DANS LE CYCLE EST AUSSI CONTRÔLÉE PAR DES INHIBITEURS PROTÉIQUES DES CDK (CKI)

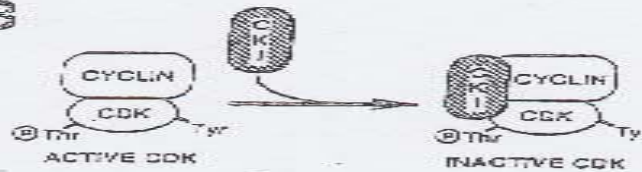


2) Les inhibiteurs des Cdk /CDK :

famille de protéines qui bloquent les complexes Cdk/cyclines



B



a) les CKI à double spécificité : p21^{CIP1/WAF1} ; p27^{KIP1} ; p57^{KIP2}

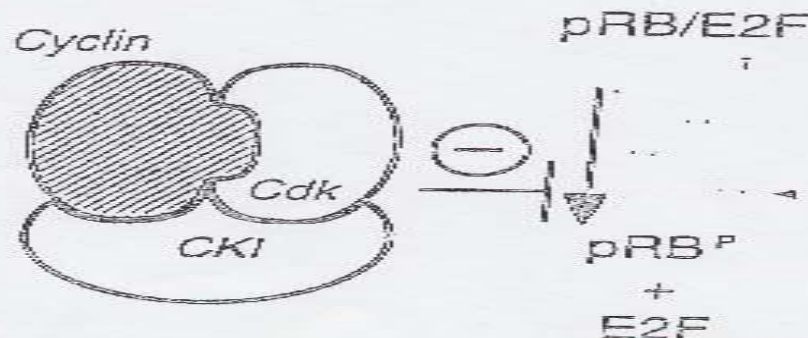
- domaine amino-terminal homologue
- liaison aux Cdk de G1/S → bloque phosphorylation de pRB → arrêt en G1
- liaison au PCNA → inhibe ADN pol → inhibe réplication ADN

Régulation :

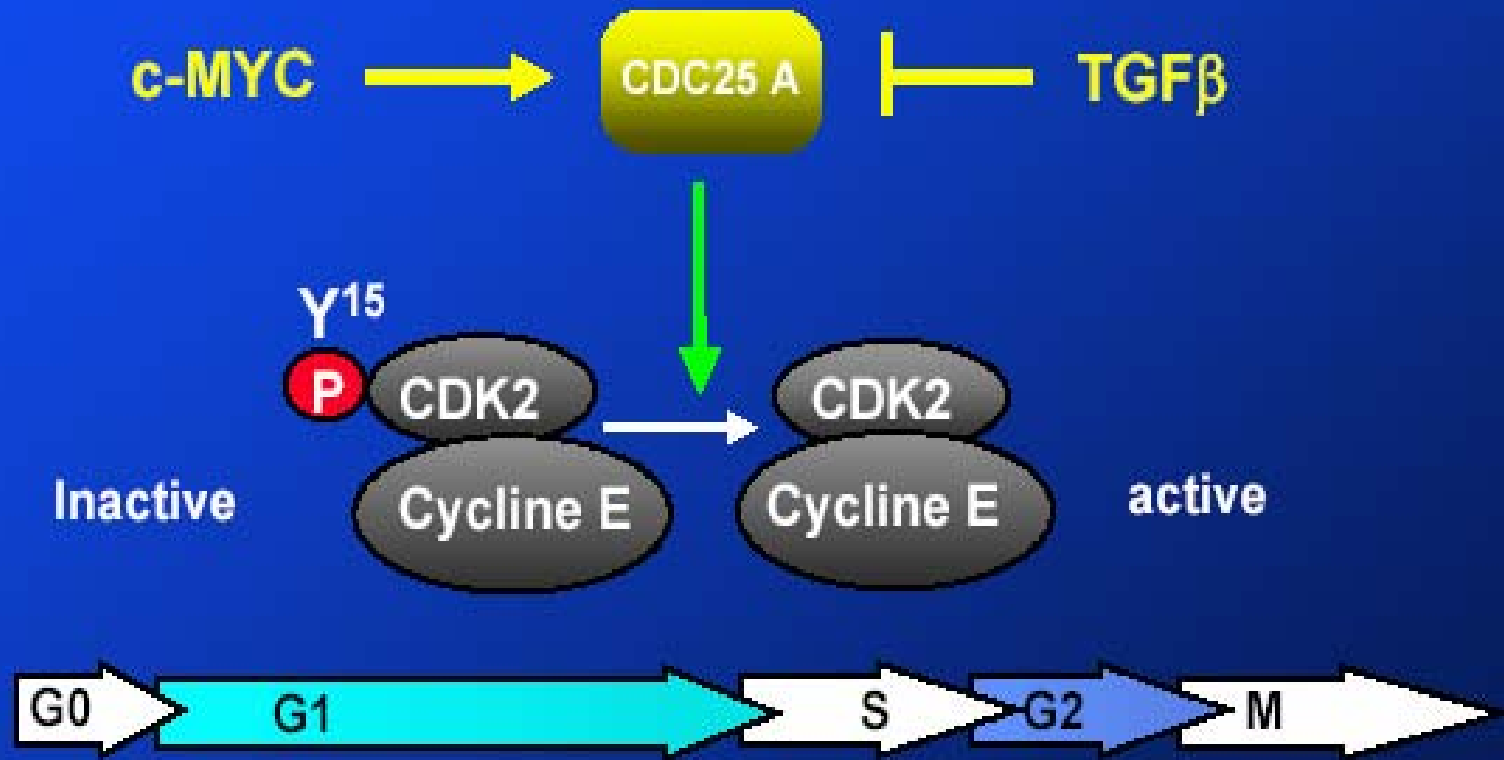


b) Les inhibiteurs de Cdk4 : (INK4 : Inhibitor of CDK4) : p15, p16, p18

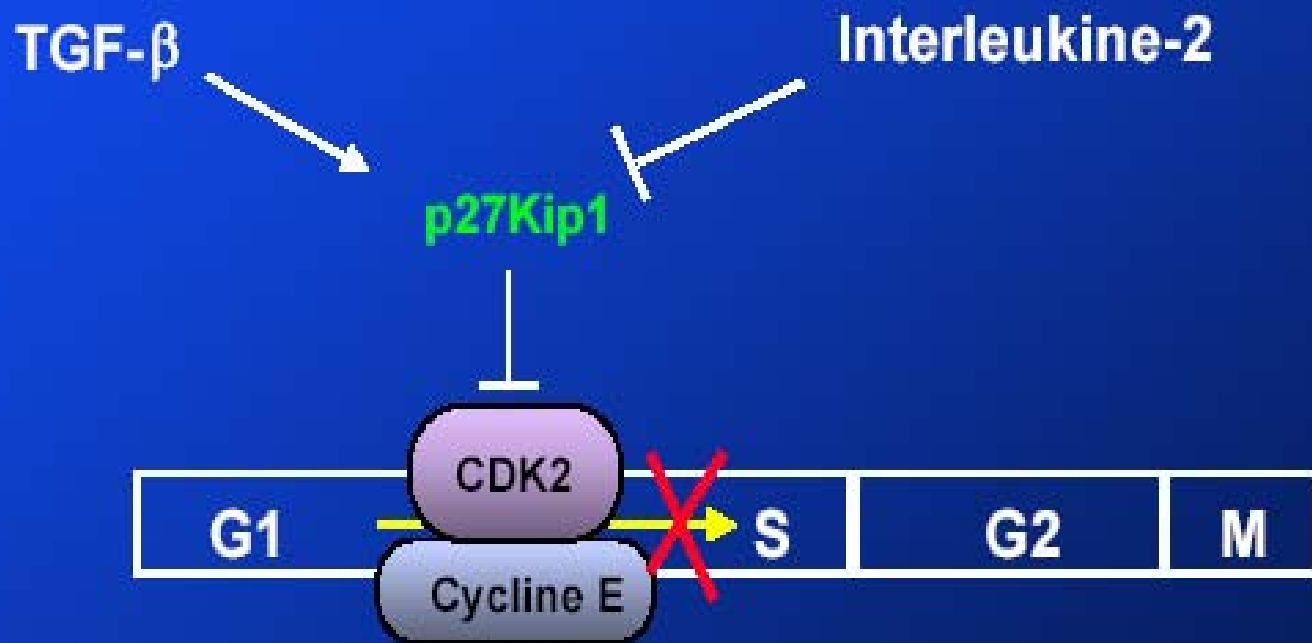
- fixation sélective à cyclineD/Cdk4
- Inhibent phosphorylation de pRB
- TGFβ active p15



CDC25: UN LIEN ENTRE CYCLE CELLULAIRE ET ONCOGENESE



DE NOMBREUX FACTEURS EXTRINSÈQUES AGISSENT SUR LES CKI



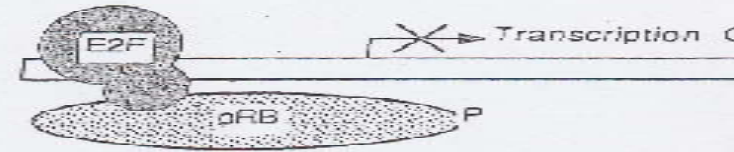
B - Protéines impliquées dans l'interruption du cycle cellulaire

Fonction : Intégration des signaux d'arrêt d'origine :

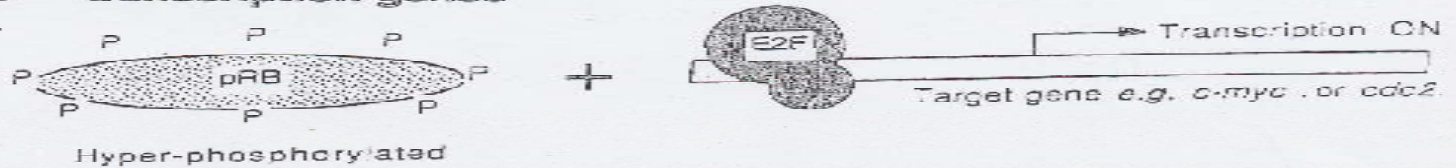
- Intracellulaire : altération du génome
- extracellulaire : TGF β , AMPc, inhibition de contact

1) La protéine du rétinoblastome : pRB :

- forme active hypophosphorylée en début de G1 séquestre un facteur de transcription, E2F

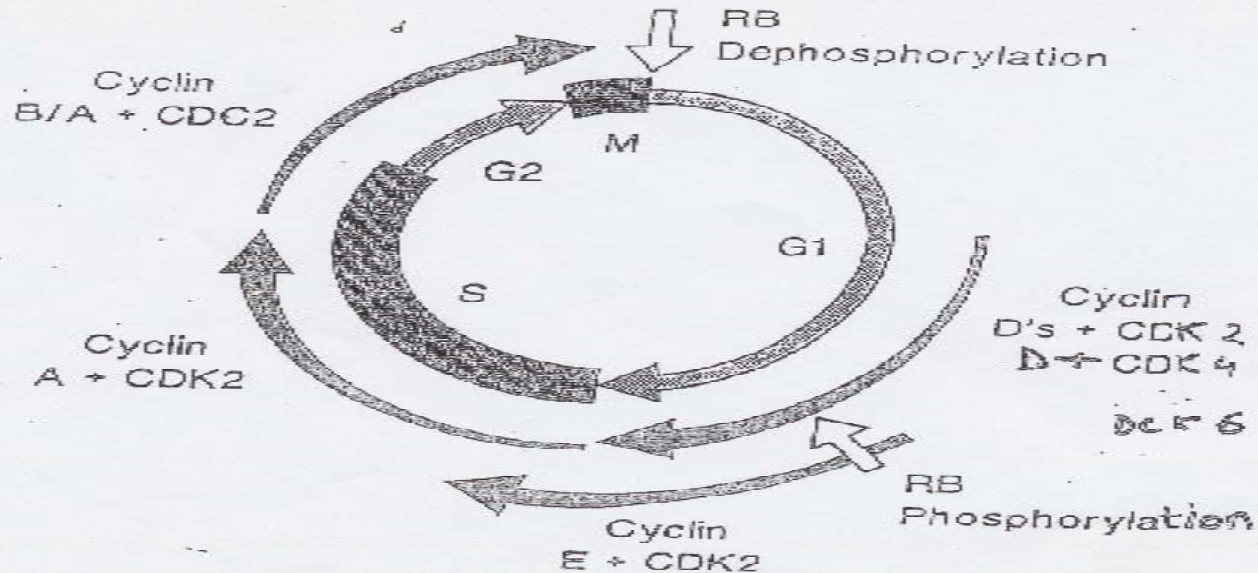


- forme inactive hyperphosphorylée fin G1, G2, S, début M
- Nbère E2F transcription gènes

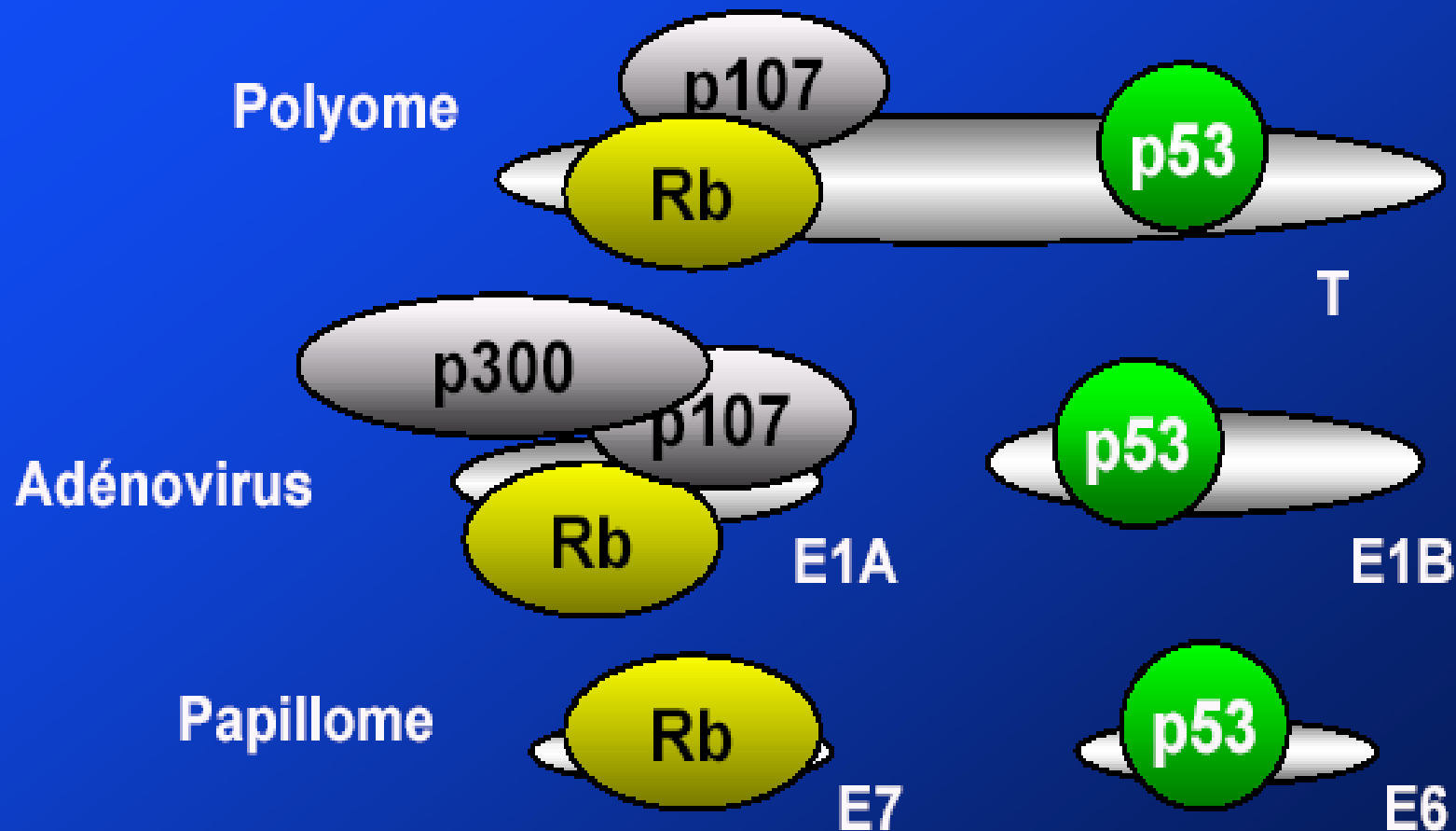


Régulation

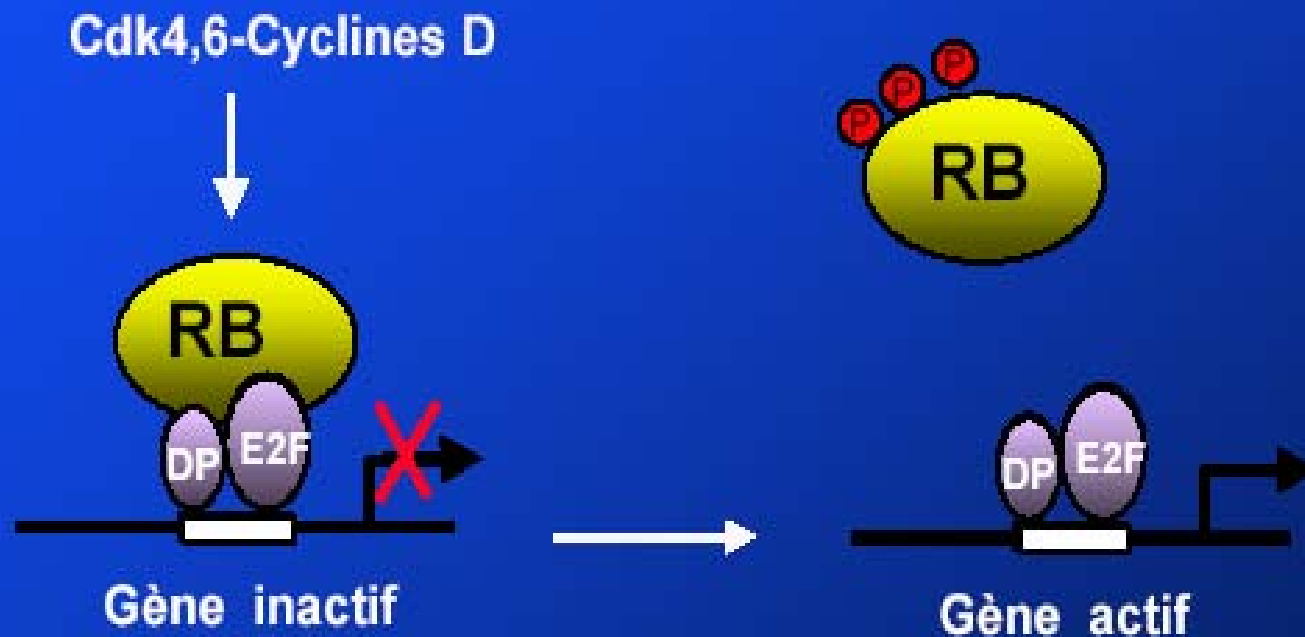
phosphorylation : Cdk4-6/cyclines D et Cdk2/cycline E
 déphosphorylation : phosphatase en fin de M



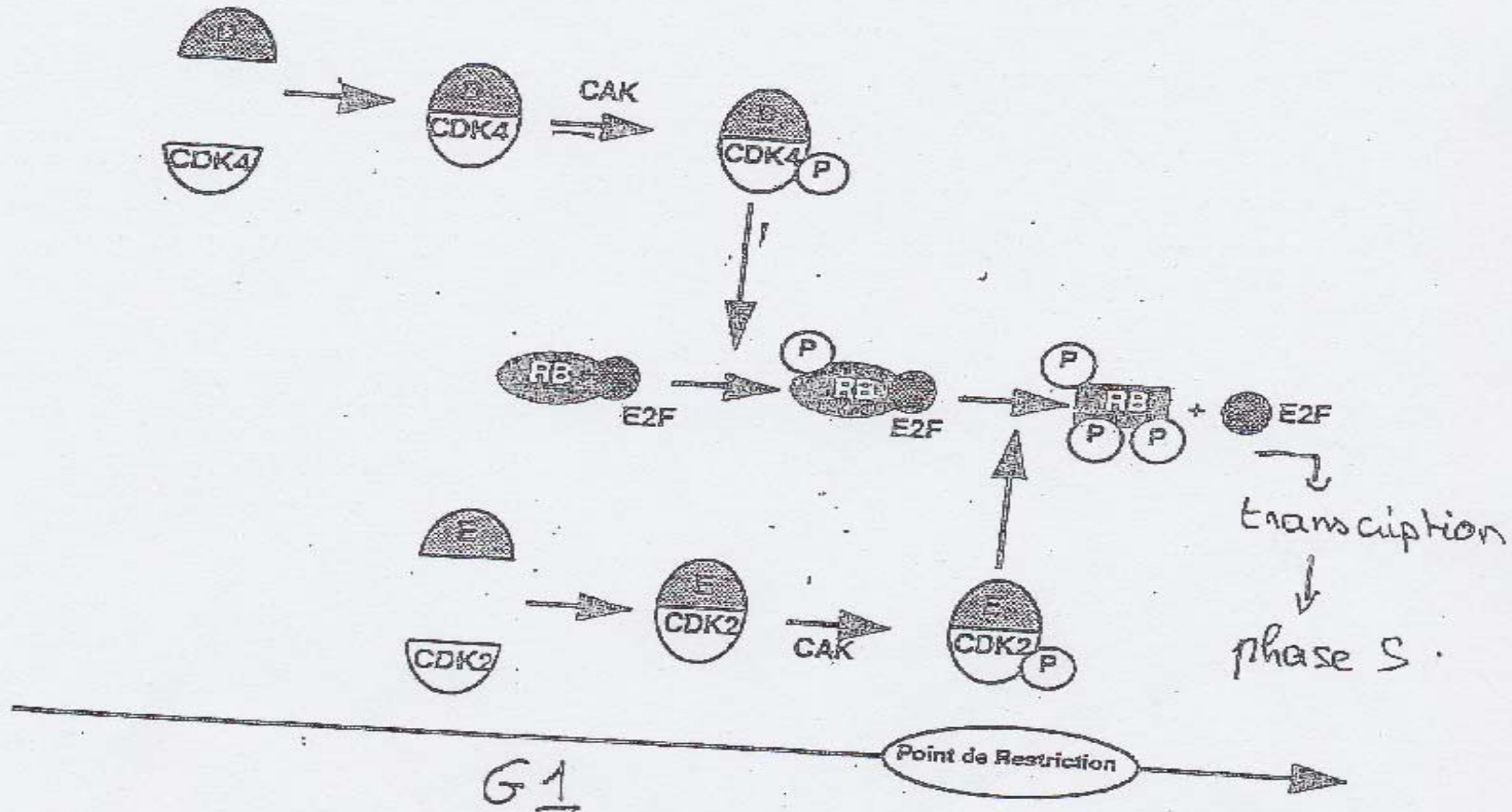
PROTEINES REGULATRICES DES VIRUS ONCOGENES A ADN ET PRODUITS DE GENES SUPPRESSEURS DE TUMEURS



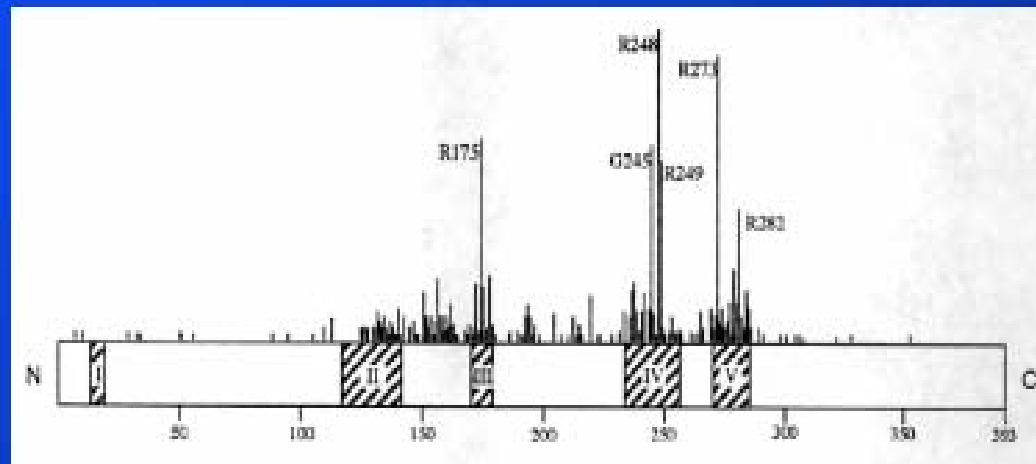
RB: UNE PROTÉINE SOUS LE CONTRÔLE DES CDK



Activation de pRB



p53 EST MUTÉE DANS UN GRAND NOMBRE DE TUMEURS



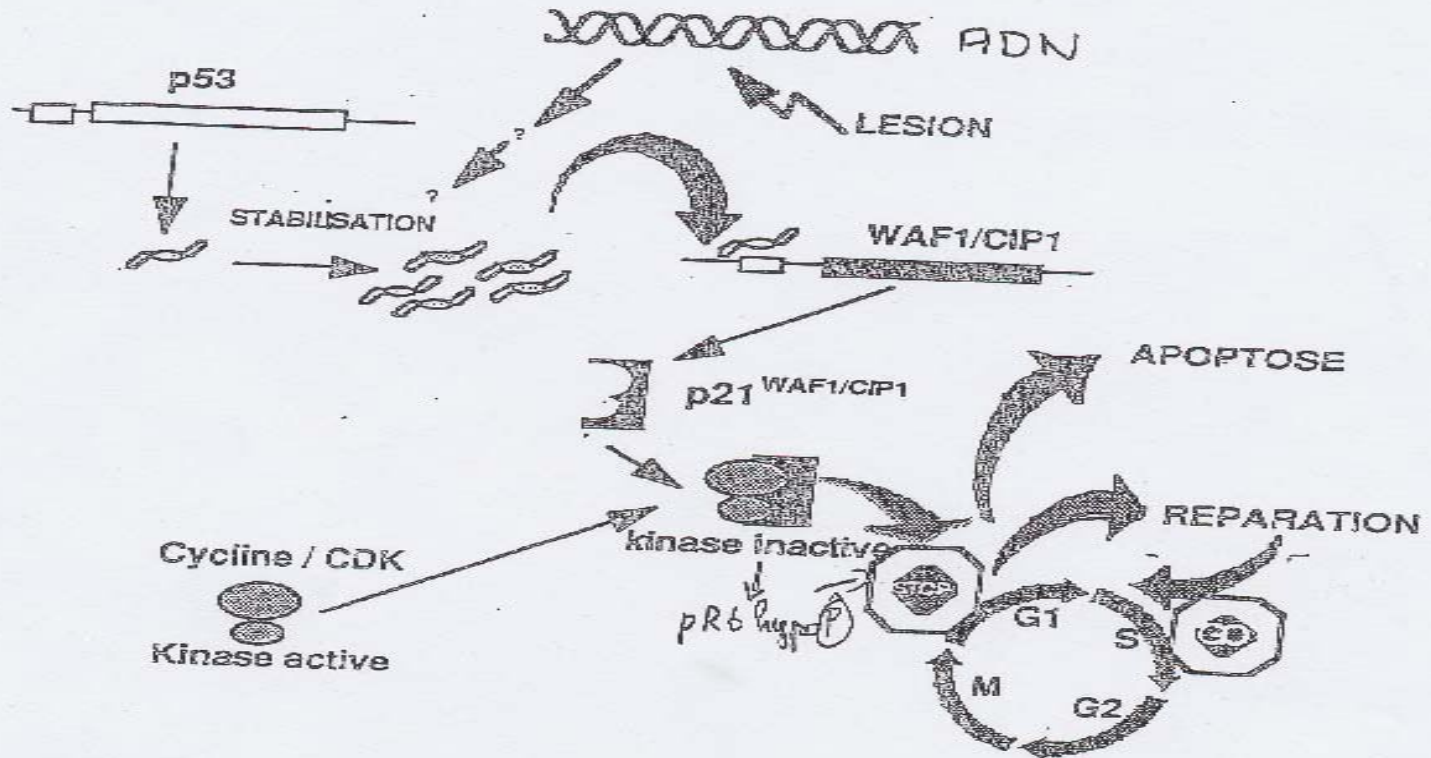
En hachuré sont indiquées les régions conservées
Les barres indiquent la fréquence des mutations

32) La protéine P53 : gardien du génome

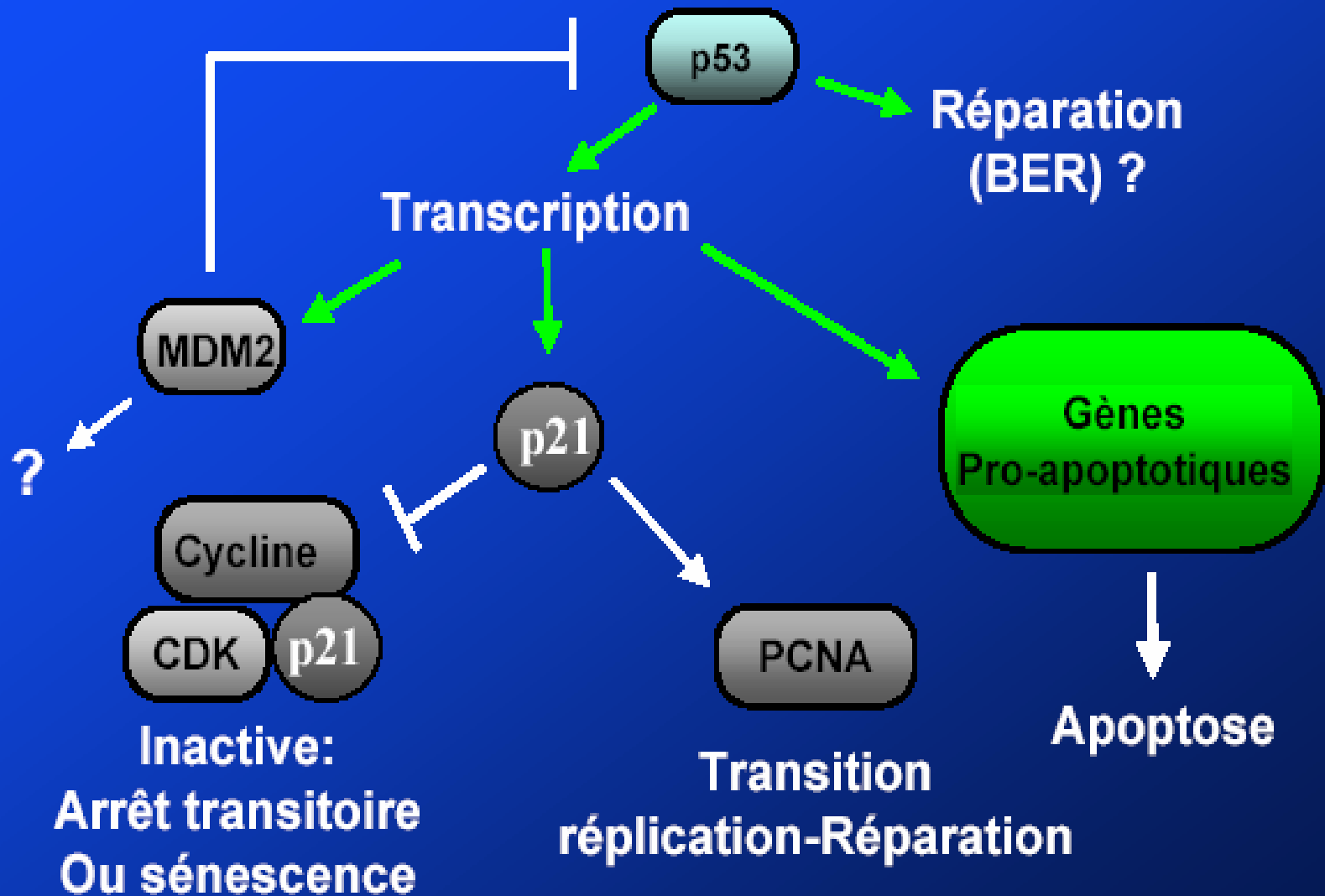
1) Fonction :

Lésion ADN (irradiation, UV) → Arrêt transitoire en G1 et réparation
→ Apoptose.

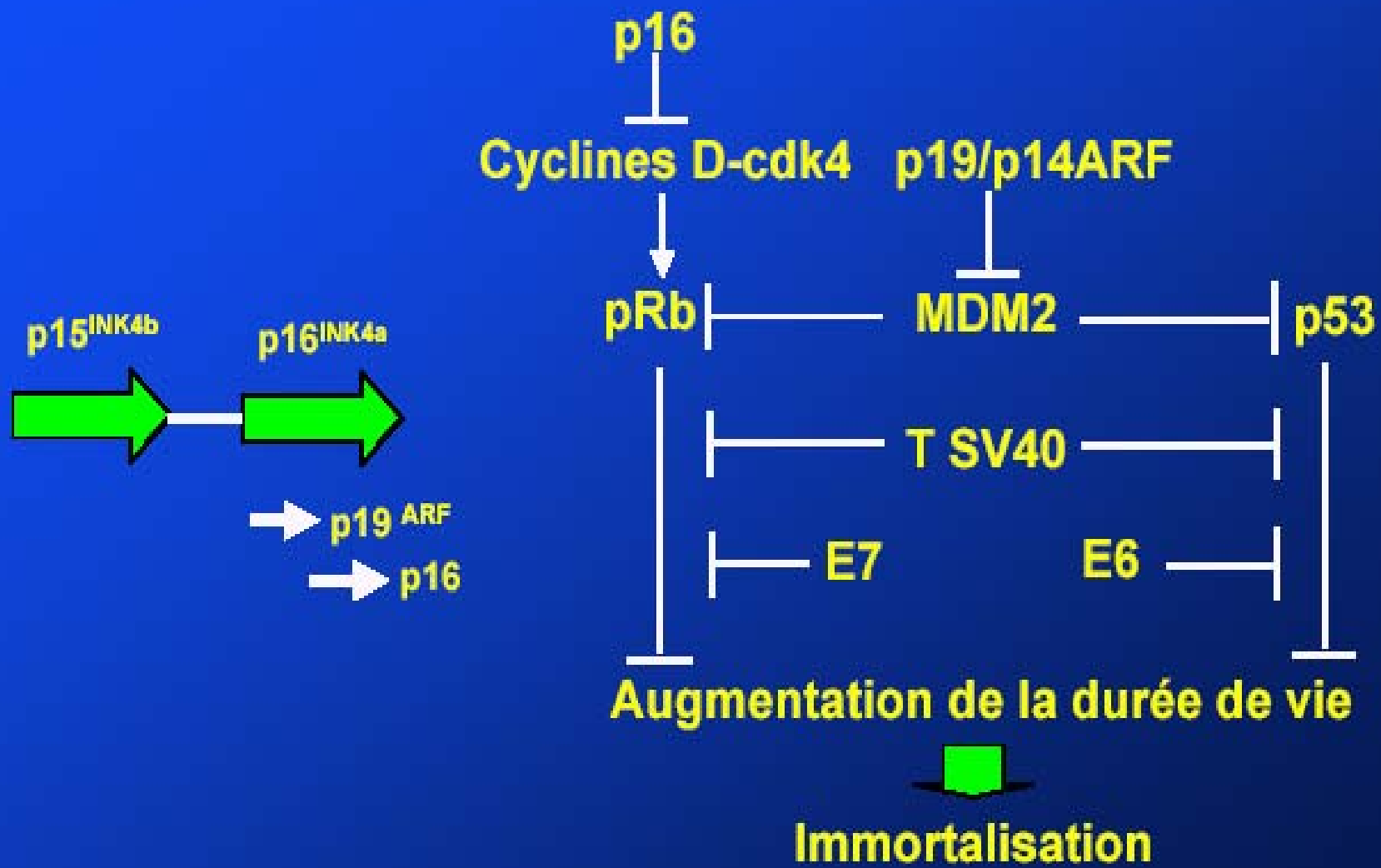
2) Mécanisme d'action : facteur de transcription



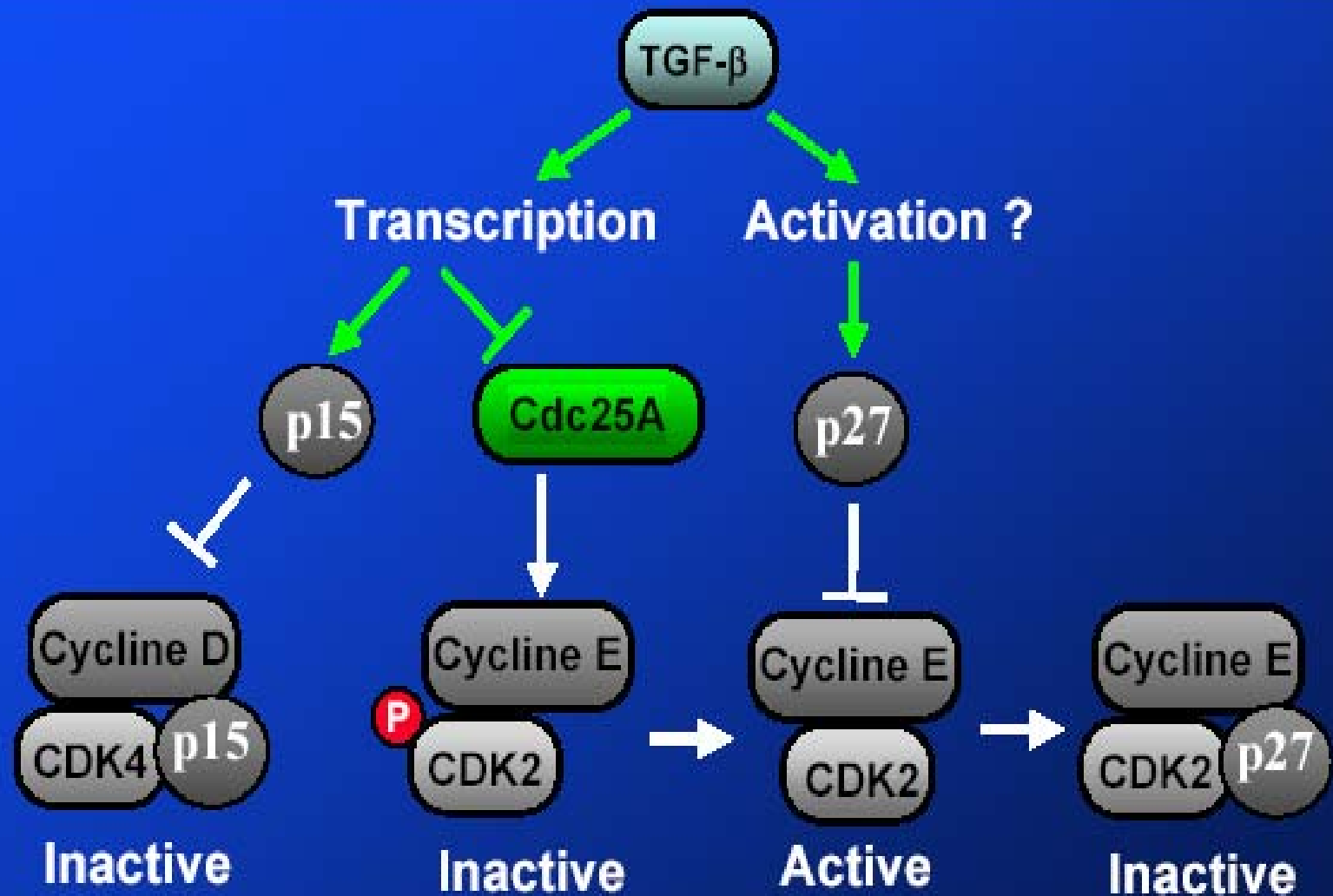
UNE PROTÉINE AVEC DE MULTIPLES TALENTS: INTÉGRITÉ GÉNOMIQUE, SÉNESCENCE ET APOPTOSE



RB ET p53 : DEUX PROTÉINES ESSENTIELLES POUR LE CONTRÔLE DE LA VIE CELLULAIRE



LE TGF- β : UN EFFECTEUR PLÉIOTROPE



L'ÉROSION TÉLOMÉRIQUE : UN FREIN À LA TUMORIGENÈSE

Cellule sénescente

SV40 T + hTERT

Cellule immortelle

+ Ras activé

Crise

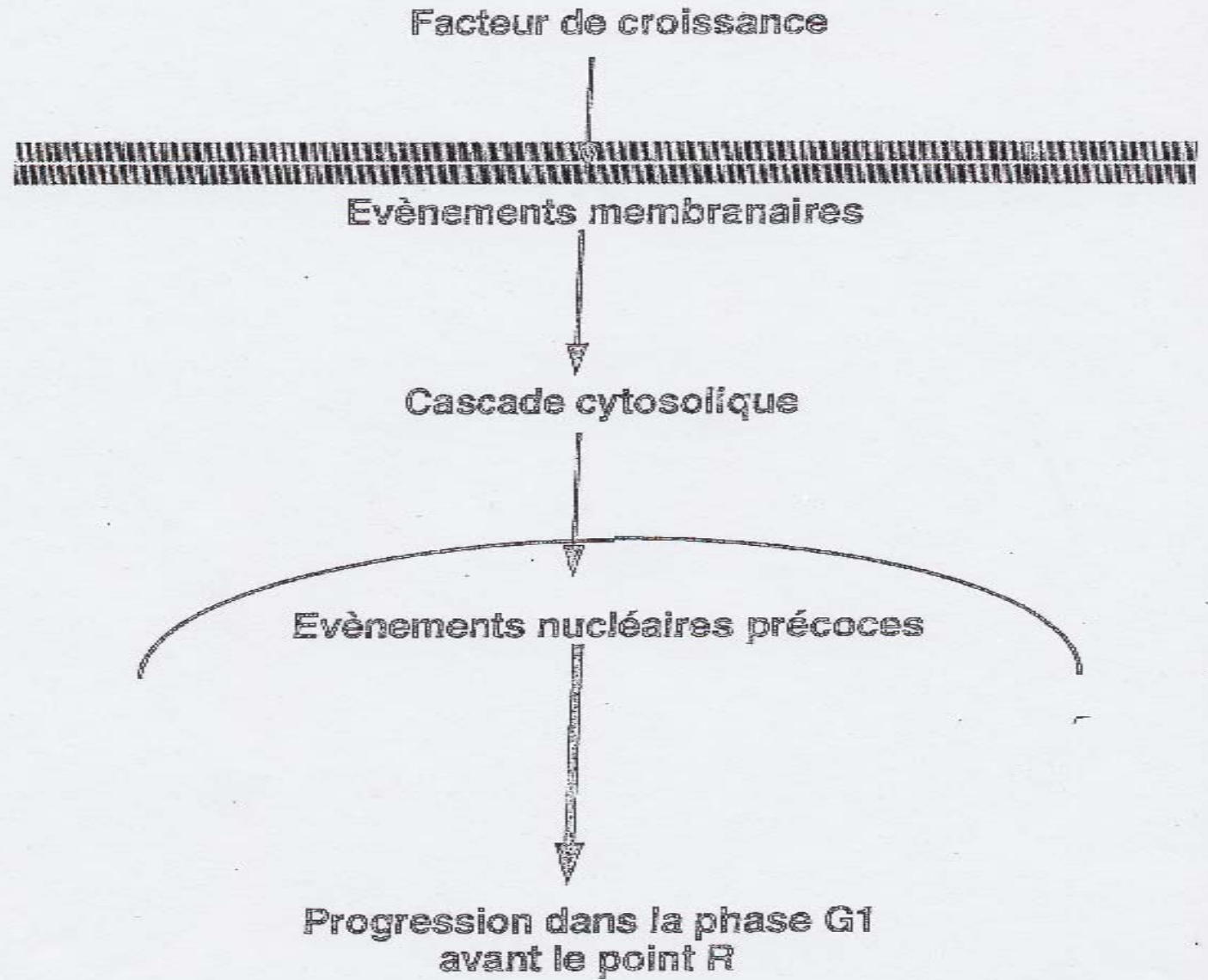
Instabilité génétique:
Fusion entre chromosomes
aneuploïdie

Mort cellulaire

Réactivation de TERT
(80-90% cancers humains)

TRANSFORMATION

MECANISMES DE TRANSDUCTION DES SIGNAUX MITOGENIQUES



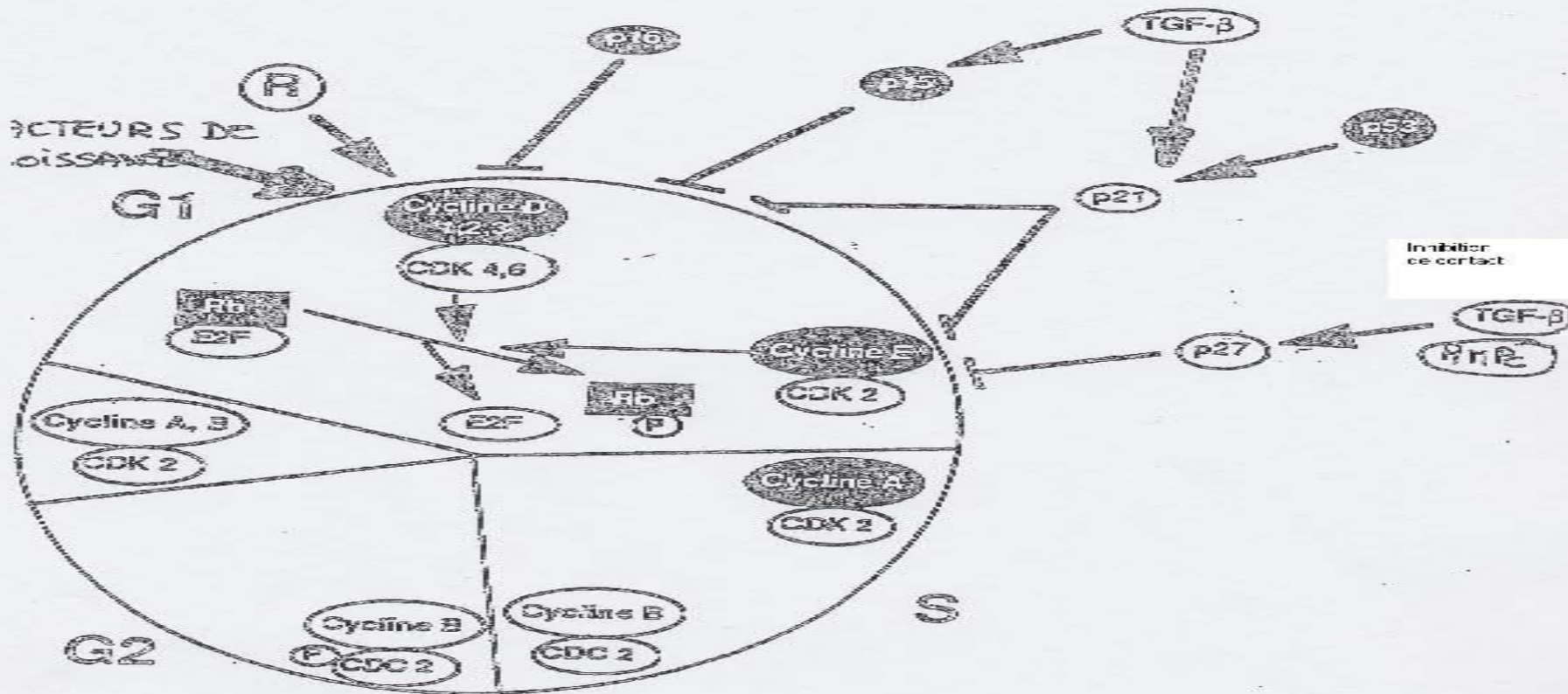
C - LA PROTEINE RB : UN INTEGRATEUR DES SIGNAUX PROMITOTIQUES OU ANTIPROLIFERATIFS

1) Signaux mitogéniques :

Facteurs de croissance \longrightarrow synthèse de cycline D

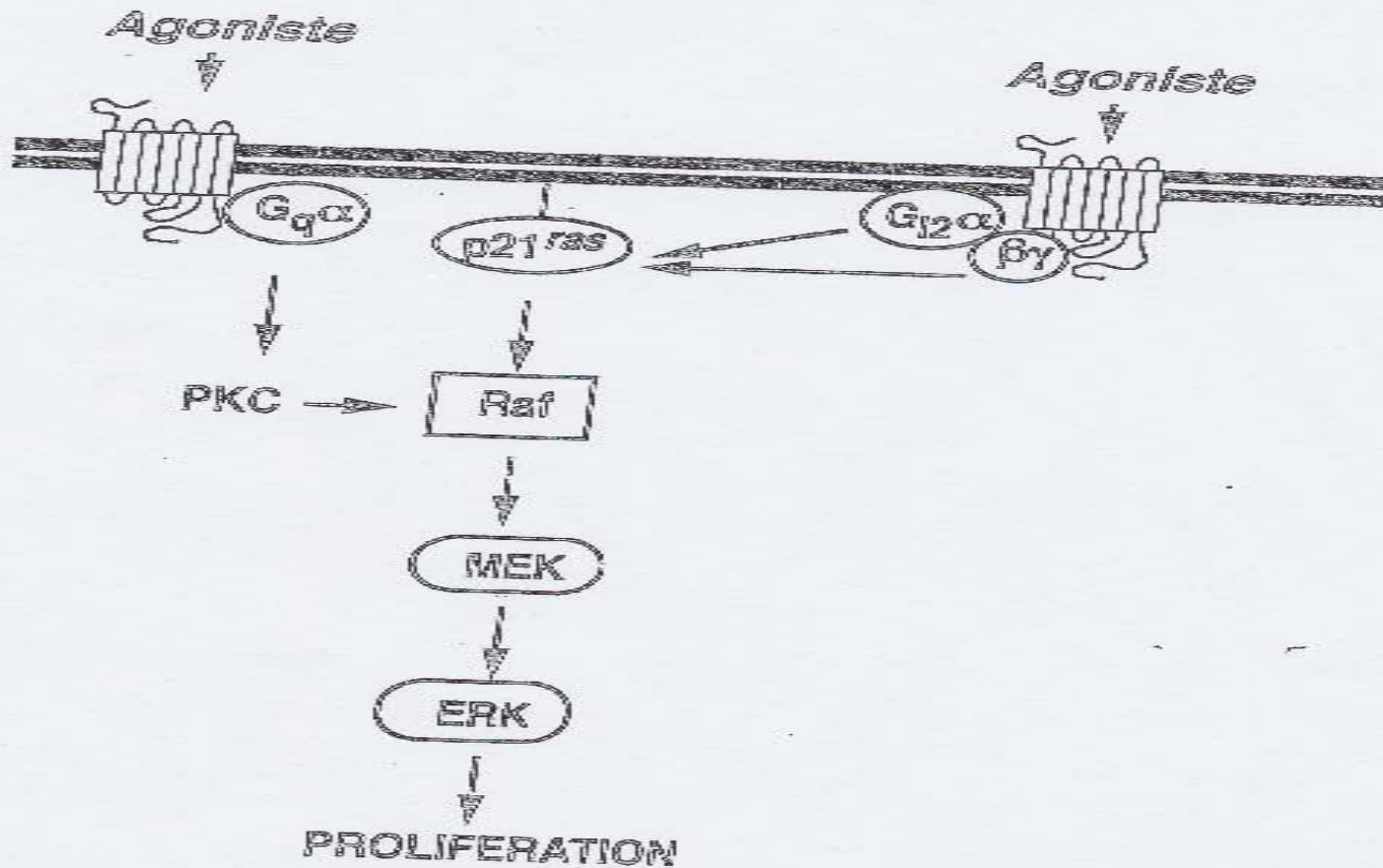
2) Signaux antiprolifératifs :

TGF β , AMPc, inhibition de contact \longrightarrow activent ou induisent CDKI

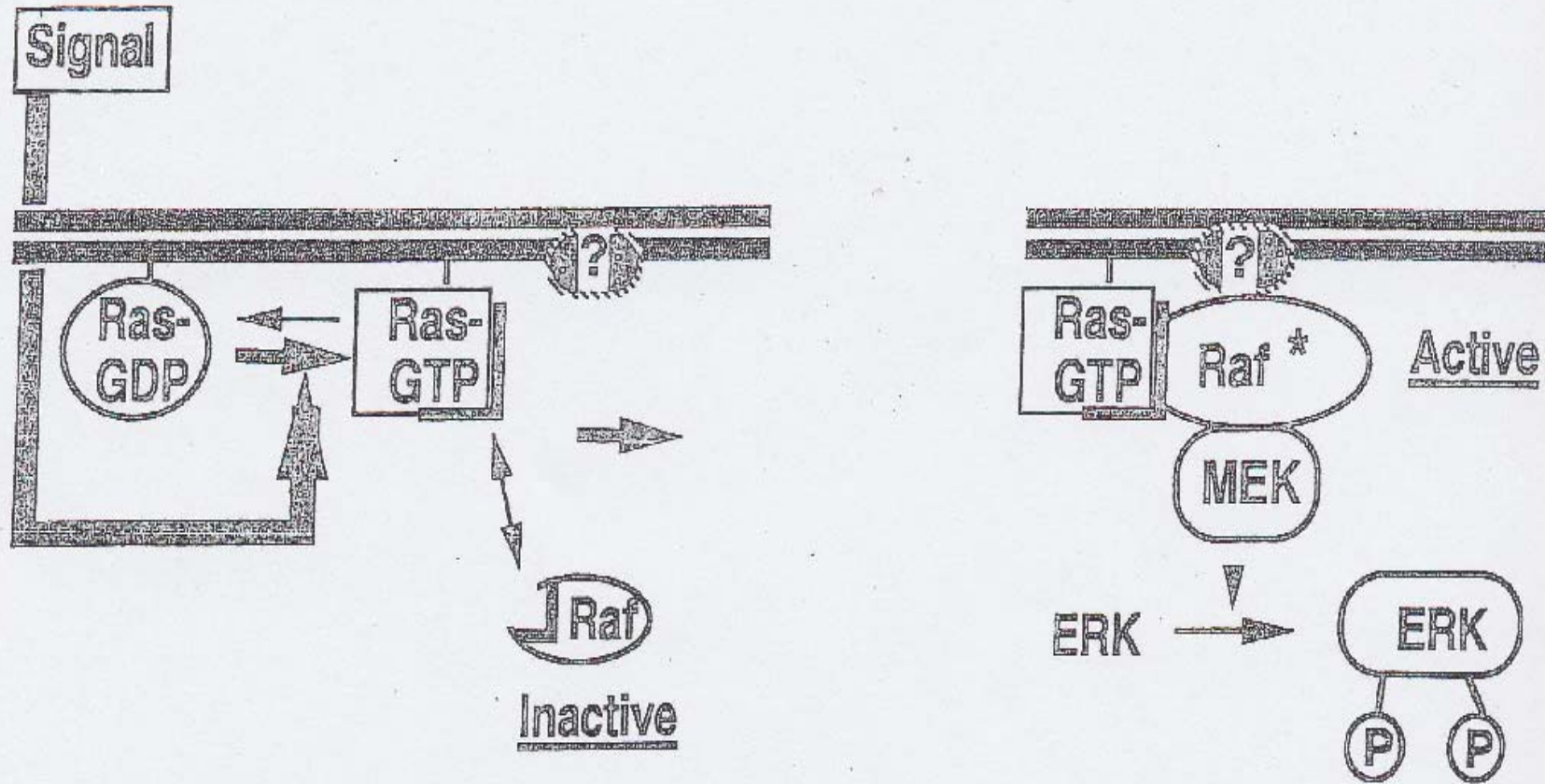


ACTIVATION DE LA PROLIFERATION PAR LES RECEPTEURS COUPLES AUX PROTEINES G

- Mécanisme :
- spécifique des cellules
 - spécifique des récepteurs
 - activation de la cascade des ERK



3) Mécanisme d'interaction de ras et de raf



Sokoe et al., Science, 1994, 264, 1463-7;Wartman et al., J Biol Chem, 1994, 269, 6695-701;Moodie et al., Science, 1993, 260, 1658-61 ; Kikuchi et al., J Biol Chem, 1994, 269, 20054-59)