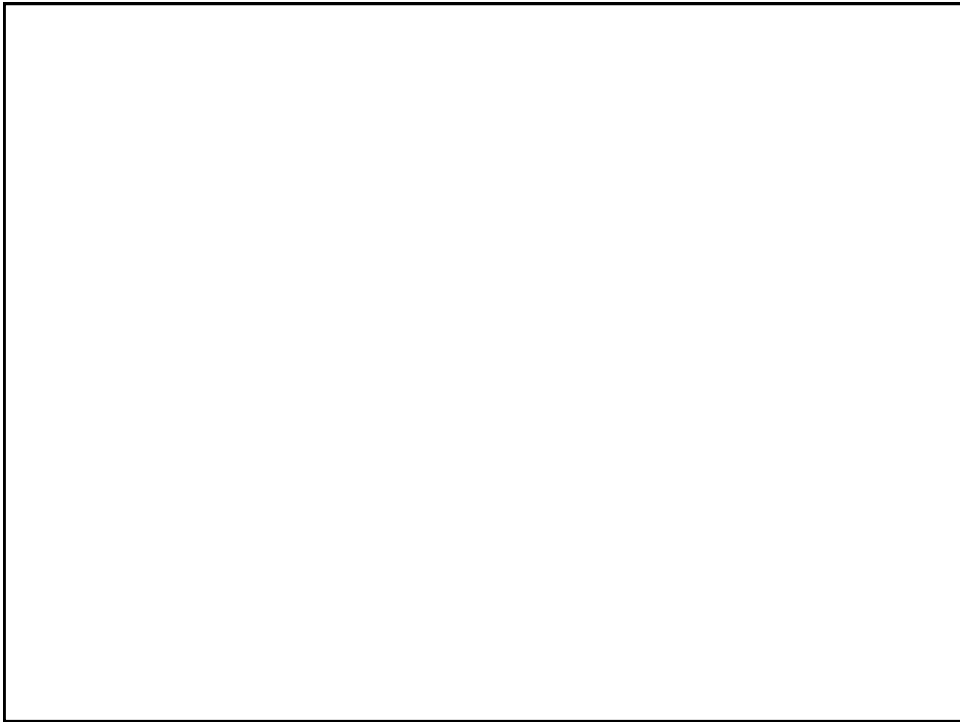
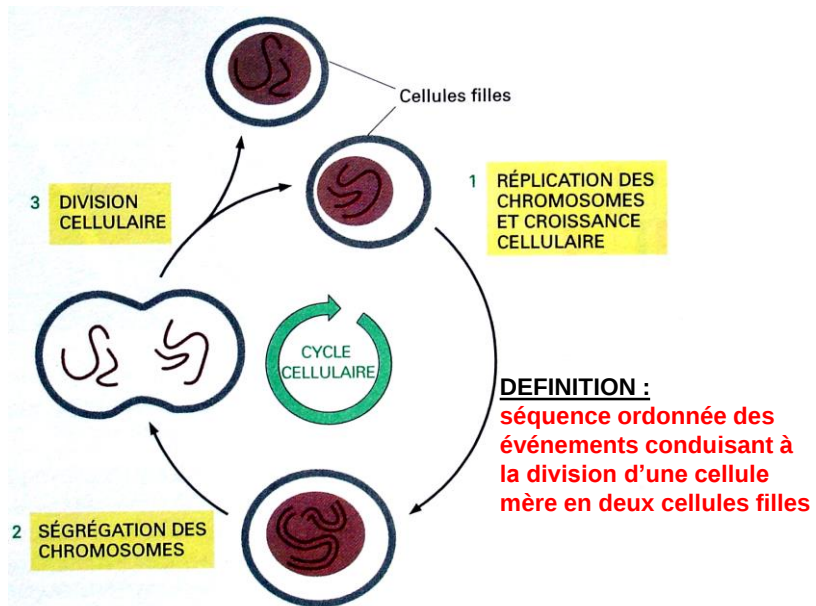




le cycle cellulaire



le cycle cellulaire / l'apoptose (3h)

Marc Blondel

introduction / bases du cycle cellulaire / acteurs «physiques» (~1h30)

l'horloge interne du cycle cellulaire -CDKs/Cyclines- - acteurs de la régulation
- cycle cellulaire & cancer
(~1h)

l'apoptose ou suicide cellulaire programmé (~0h30)

intro / bases du cycle cellulaire

- 1- définition «simple»
- 2- pourquoi les cellules doivent elles se diviser?
- 3- pourquoi les cellules doivent elles arrêter de se diviser?
- 4- vision descriptive (microscopie) du cycle
- 5- les ≠ acteurs «physiques» : centrosomes, fuseau, chromosomes/kinétochores, enveloppe nucléaire, anneau d'actomyosine
- 6- résumé
- 7- notions temporelles

1- définition «simple» du cycle cellulaire

définition du cycle cellulaire

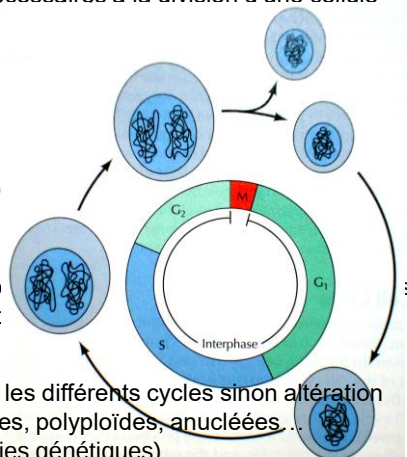
séquence des événements ordonnés nécessaires à la division d'une cellule

classiquement divisé en **quatre phases**

► **S = Synthèse d'ADN / M = Mitose**
ceci correspond au **cycle des chromoso**

► **G₁ et G₂ = phases de transition (G = Gap)**
d'autres cycles existent : centrosomique, i
G₁+S+G₂ = Interphase
filles, duplication et répartition des organit

► **comment le cycle « tourne » ? 2^{nde} partie**
nécessité d'une bonne coordination entre les différents cycles sinon altération
du contenu génétique (cellules aneuploïdes, polyploïdes, anucléées...
donc qui pourraient propager des anomalies génétiques)



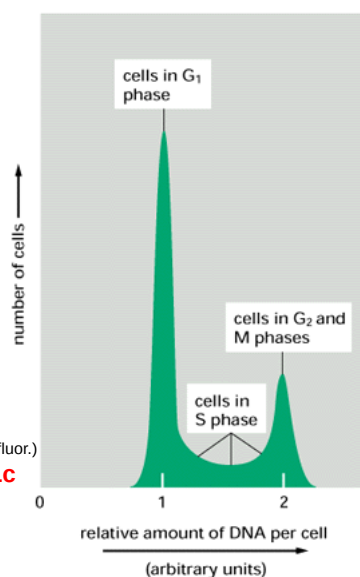
comment visualiser la duplication de l'ADN (phase S)?

Analyse en cytométrie de flux

colorant fluorescent spécifique de l'ADN
(Hoechst, iodure de propidium...)

utilisation d'un cytomètre en flux
(FACS) : trieur/compteur de cellules
en fonction de leur fluorescence donc de leur contenu en ADN

- ▶ des nano gouttes de suspension cell.
(maximum 1 cellule/goutte) passent
dans un rayon laser
- ▶ fluorescence cellule unique déterminée,
- ▶ les cellules peuvent être triées (en fonction de fluor.)
- ▶ détermination des cell. avec un contenu **1c**
d'ADN, avec un contenu **2c**
ou intermédiaire = **cell. en phase S**

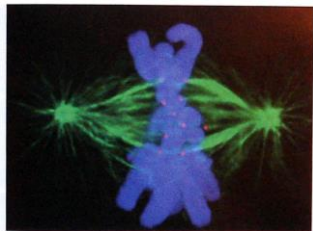


comment visualiser la mitose?

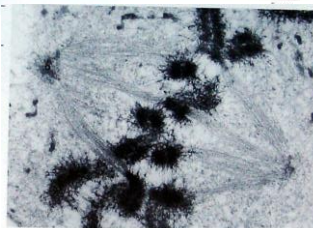
en microscopie optique classique
(depuis le XIX^{ème}) du fait de la
condensation des chromosomes
en mitose



en microscopie à épifluorescence
vert = microtubules
(centrosome + fuseau mitotique)
bleu = ADN (chromosomes)

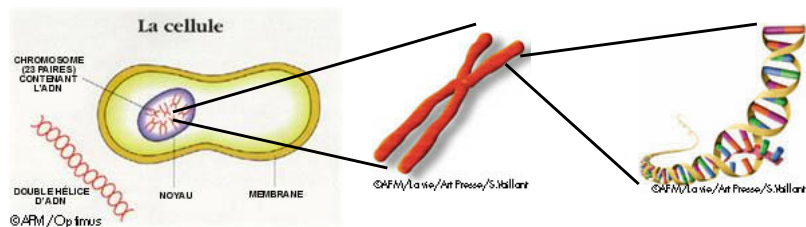


en microscopie électronique



2- pourquoi faut-il se diviser?

La cellule, unité de base de tout être vivant



noyau : contient
tous les chromosomes

chromosome

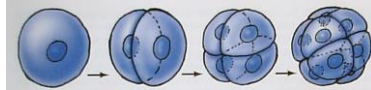
gène

finalité du cycle cellulaire : dupliquer la cellule sans altérer son contenu génét.
(mutations/réarrangements chromosomiques) donc nécessité d'un mécanisme
fiable et fidèle

pourquoi les cellules doivent-elles se diviser?



**oeuf fécondé :
une
cellule**



série de divisions

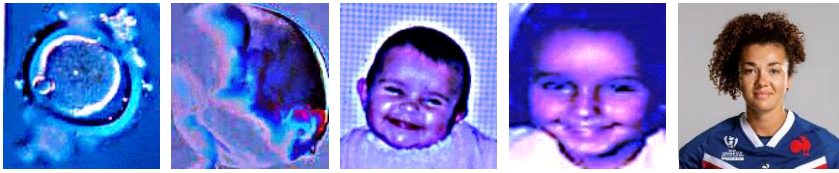
**30.000
milliards
de
cellules
 $3 \cdot 10^{13}$**

/ $4 \cdot 10^{13}$ bactéries (microbiote)
(être humain = écosystème!)

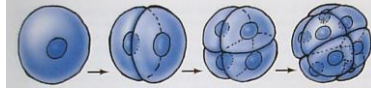
nécessité de beaucoup de divisions fidèles pour propager la vie

3- pourquoi faut-il arrêter de se diviser?

pourquoi les cellules doivent-elles arrêter de se diviser?



oeuf fécondé :
une
cellule



série de divisions

30.000
milliards
de
cellules

- si les divisions continuent : **croissance exponentielle** ($\times 2/\text{jour}$)...
- **adulte** : seule **1 cell./10.000** doit se diviser (renouvellement : cellules de la peau, de l'épithélium digestif, globules...) : homéostasie
- importance des mécanismes de **frein** à la division (tumeurs)
- **des cellules doivent disparaître** : apoptose (suicide cellulaire : dernier cours)

analogie entre la vie d'un organisme & la Trimurti (trinité indienne)



création

cycle cellulaire

préservation

réparation

destruction

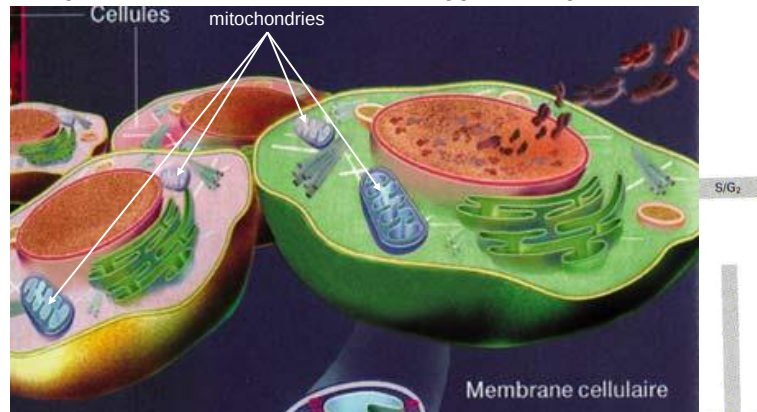
apoptose

vie harmonieuse et équilibrée d'un organisme = **équilibre dynamique** entre les trois
(homéostasie)

cancer = maladie du cycle, l'équilibre est rompu...

cancer = trop de cycle cell. – réponse thérapeut. : inhibition cycle / activation apoptose

Le cycle cellulaire : les différents types de cycles



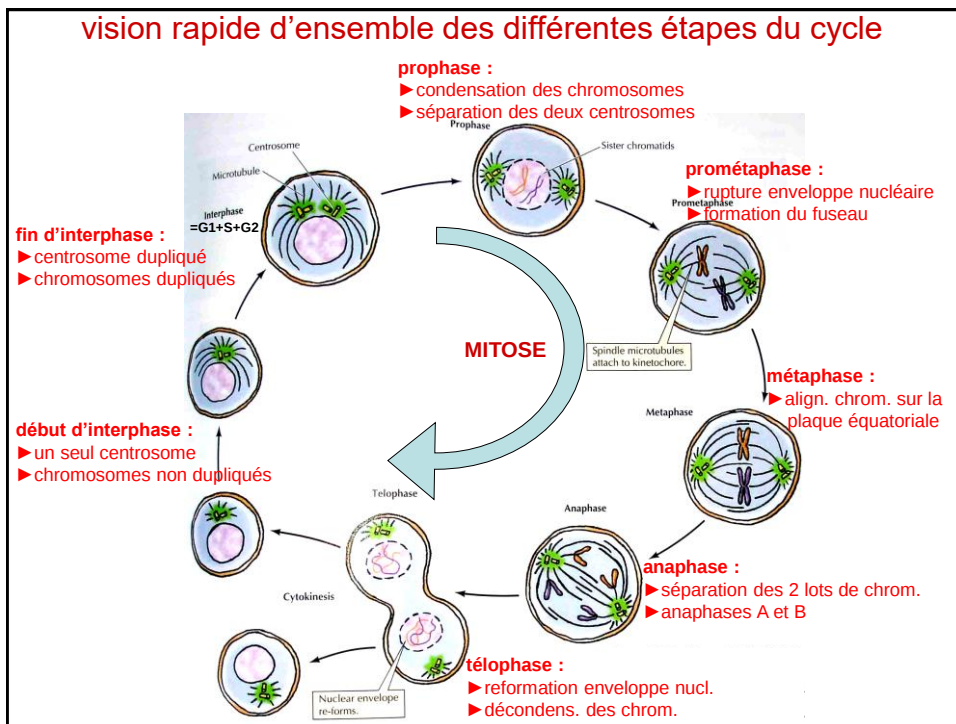
1- Le cycle **chromosomique** (mitose)

2- Le cycle **centrosomique** (centrosome :

3- Les cycles **cytoplasmiques** (cytokinèse)

une cell. ne peut pas synthétiser de nouv. mitochondries, elle ne peut que les dupliquer...

4- vision descriptive (microscopie) du cycle

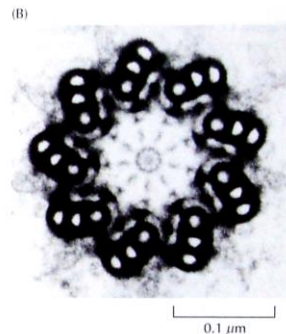
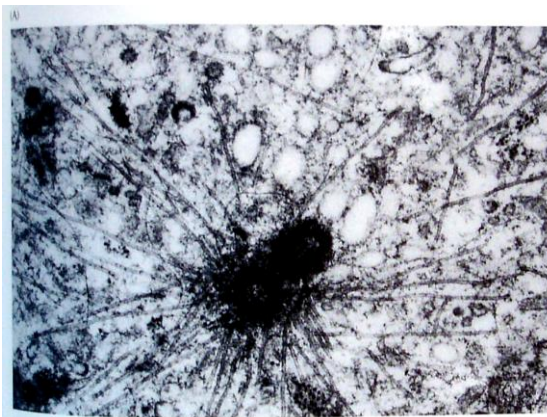


5- les différents acteurs du cycle

- a ▶ centrosome/centrioles
- b ▶ fuseau mitotique
- c ▶ chromosomes/kinétochores (centromères/télomères)
- d ▶ enveloppe nucléaire et sa rupture
- e ▶ anneau d'actomyosine (cytokinèse)
- f ▶ implication du cytosquelette/conclusion

a- le centrosome / centrioles

le centrosome est constitué de deux **centrioles perpendiculaires** entourés par du **matériel péricentriolaire**



un centriole est un tube creux
constitué de neufs triplets
de microtubules (MT)

les microtubules des polymères de protéines globulaires, les tubulines

MT = partie du cytosquelette

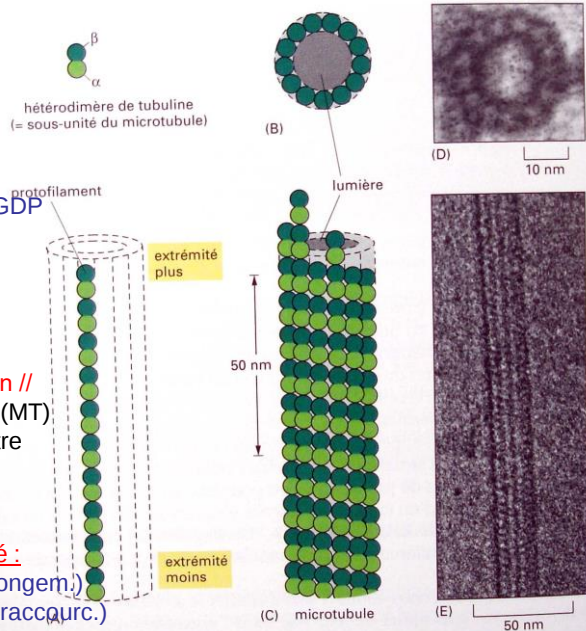
élem. de base : hétérodimère
tubulines α/β ,
extrémité plus côté tubuline β

tubuline α associée à GTP
tubuline β associée à GTP ou GDP

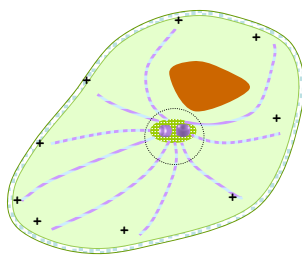
hétérodimères α/β s'associent
pour former un protofilament

13 protofilaments s'associent en //
avec décalage : le microtubule (MT)
tube creux de 25 nm de diamètre
ext. (et 14 nm de diam. inter.)

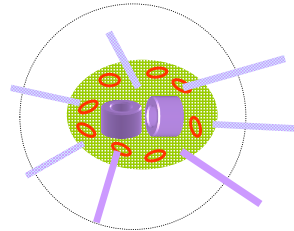
le microtubule est donc polarisé :
tub. β -GTP=polymérisation (allongem.)
tub. β -GDP=dépolymérisation (raccourc.)



le centrosome : le Centre Organisateur des MicroTubules (COMT) de la cellule



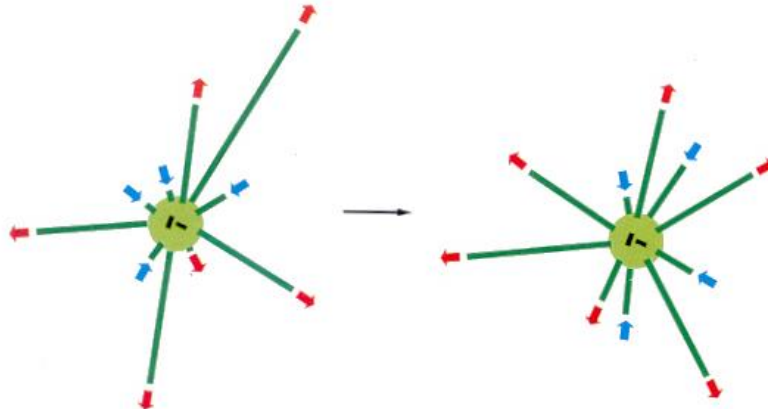
cellule interphasique en phase G1 :
le centrosome est **situé près du noyau**
et les MT cytosoliques (solitaires)
rayonnent à partir de lui
(extrémités + à la **périphérie**)



structure du centrosome :
centrioles et matériel péricentriolaire
avec ses sites de nucléation des MT,
des structures en anneaux contenant
de la tubuline γ qui fixent et stabilisent
les extrémités - des MT

donc les MT interviennent à deux niveaux : constituant **des centrioles** et du **fuseau**

croissance et décroissance des MT ancrés au centrosome
par **instabilité dynamique de leur extrémité + périphérique**



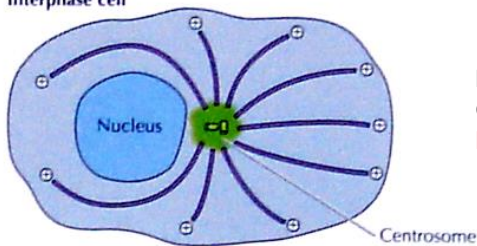
de façon exploratoire, le centrosome sort continuellement des MT dans diverses directions et les rétracte : comme un **pêcheur à la ligne**

les MT sont **indépendants** les uns des autres : pour allong. comme pour raccourc.

ils vont faire ça jusqu'à ce qu'ils trouvent & captent des chromosomes...

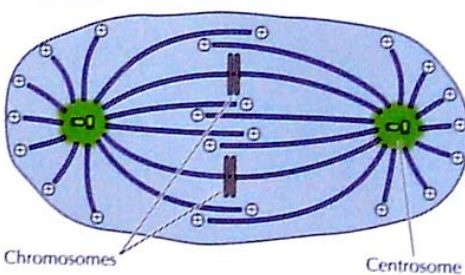
duplication du centrosome et formation du fuseau

Interphase cell



les MT explorent jusqu'à trouver un chromosome (**impossible en interphase** puisqu'il y a l'enveloppe nucléaire)

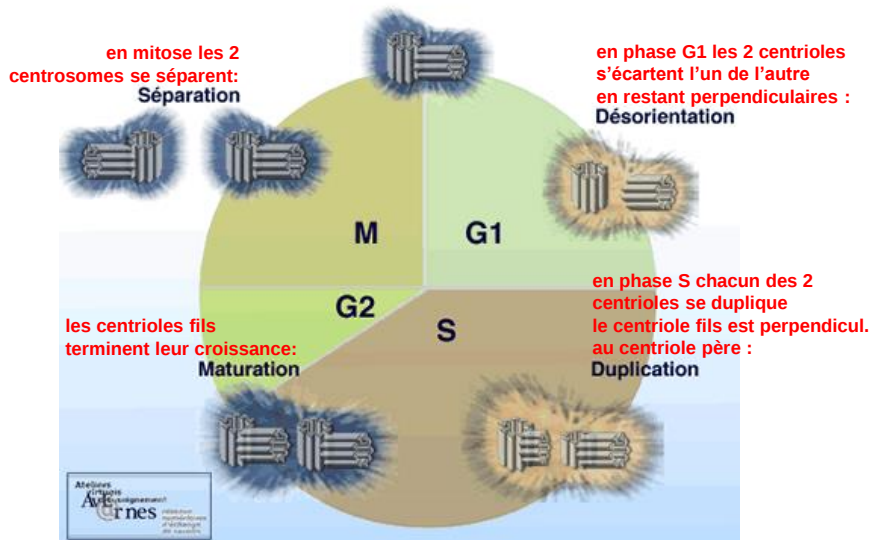
Mitotic cell



en **mitose** les MT peuvent débusquer les chromosomes (**puisque l'enveloppe nucléaire est fragmentée**) et les capter

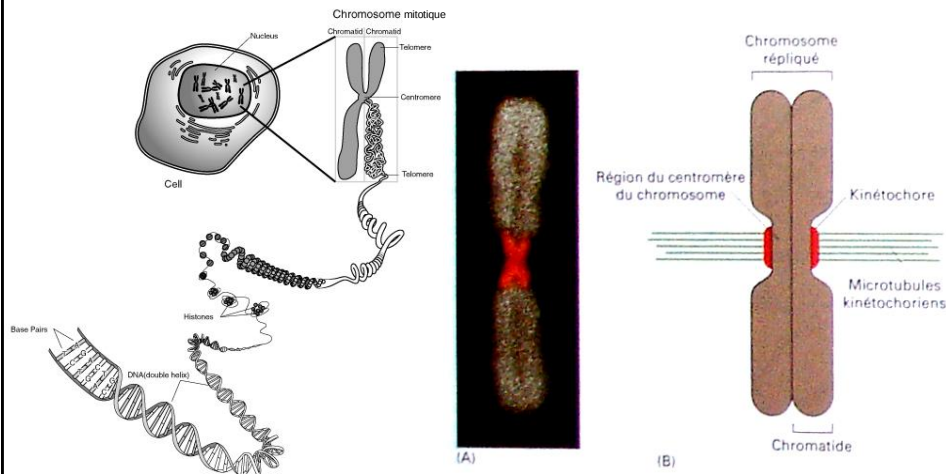
la duplication ou cycle du centrosome

Représentation schématique du cycle du centrosome



b- les chromosomes / les kinétochores
/ les télomères

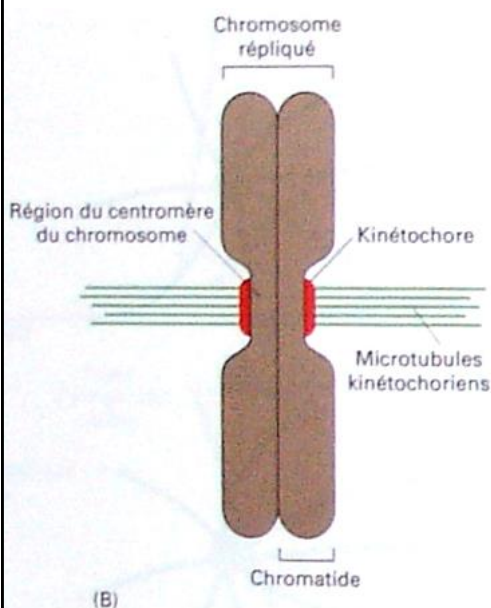
les chromosomes



assemblage de protéines (histones)
et ADN ► compaction très forte de l'ADN
qq mètres ► < qq μm (taille du noyau)

chromosome = bâton coloré
ambiguïté ► composé de une (G1)
ou deux (G2) chromatide(s)

les kinétochores ou cinétophores



kinétochore/cinétophore
= complexe lamellaire
3 à 5 couches selon les organismes

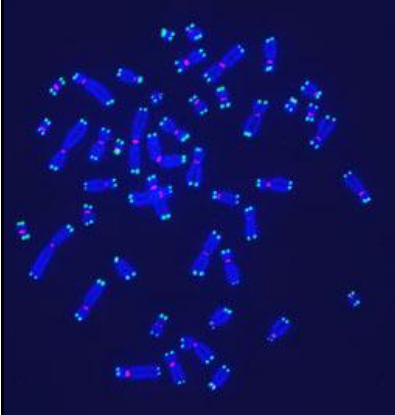
sert d
et MT

possè
moléc

nomb
varie



télomères & cycle cellulaire / télomères & cancer



les **télomères** sont les zones situées **aux extrémités des chromosomes**

les télomères **protègent les extrémités** des chromosomes de la dégradation

les télomères sont **synthétisés par une enzyme** composée d'1 partie ARN et d'1 partie protéique : la **télomérase**

sans télomérase les télomères **raccourcissent** à chaque cycle cellulaire pour finalement disparaître

le **chromosome n'est alors plus protégé** et s'endommage : contribuant au vieillissement

la **télomérase** est présente dans les cellules de la lignée germinale et dans certaines cellules souches somatiques, mais **absente** dans les **cellules somatiques adultes**

donc dans les cell. somatiques, au cours des divisions, les télomères se raccourcissent ce qui provoque/contribue au vieillissement cellulaire : « on a l'âge de ses télomères »

dans les cellules tumorales, la télomérase est surexprimée :

les télomères ne se raccourcissent pas & les cellules tumorales sont « immortelles »

un aparté sur les télomères : prix Nobel de Médecine 2009

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009 (released on the 5th of October 2009)

"for the discovery of how chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase"



Elizabeth H. Blackburn

1/3 of the prize
USA

University of California
San Francisco, CA, USA

b. 1948
(in Hobart, Tasmania,
Australia)



Carol W. Greider

1/3 of the prize
USA

Johns Hopkins University
School of Medicine
Baltimore, MD, USA

b. 1961



Jack W. Szostak

1/3 of the prize
USA

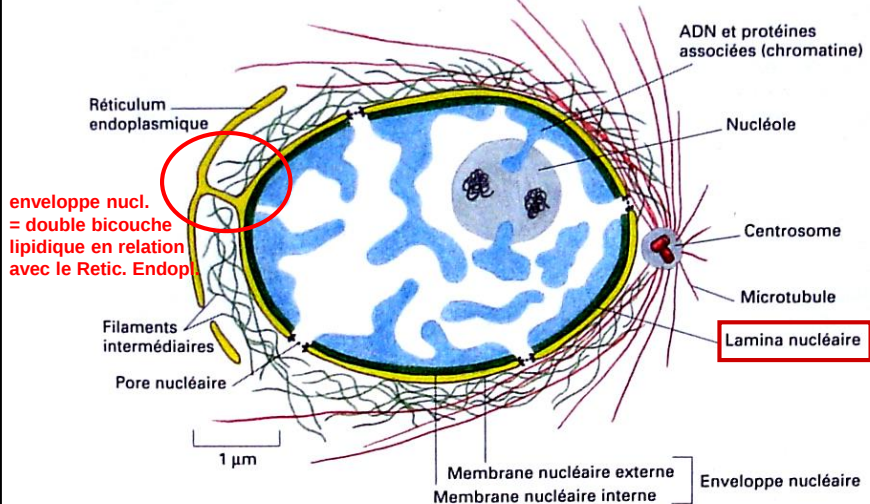
Harvard Medical School;
Massachusetts General
Hospital
Boston, MA, USA; Howard
Hughes Medical Institute

b. 1952
(in London, United
Kingdom)

c- la membrane nucléaire et sa rupture

La membrane/enveloppe nucléaire

rôle crucial de la **lamina nucléaire** = réseau de filaments intermédiaires formant une structure de soutien interne du noyau (= armature de la tente)



La membrane/enveloppe nucléaire

la **lamina nucléaire** sous-jacente à l'enveloppe nucléaire est **phosphorylée** par la kinase **CDK1-Cycline Mitotique** (CDK1/cycl. B) en **prométaphase** ce qui conduit au désassemblage du réseau de lamines (disparition des piquets de la tente)

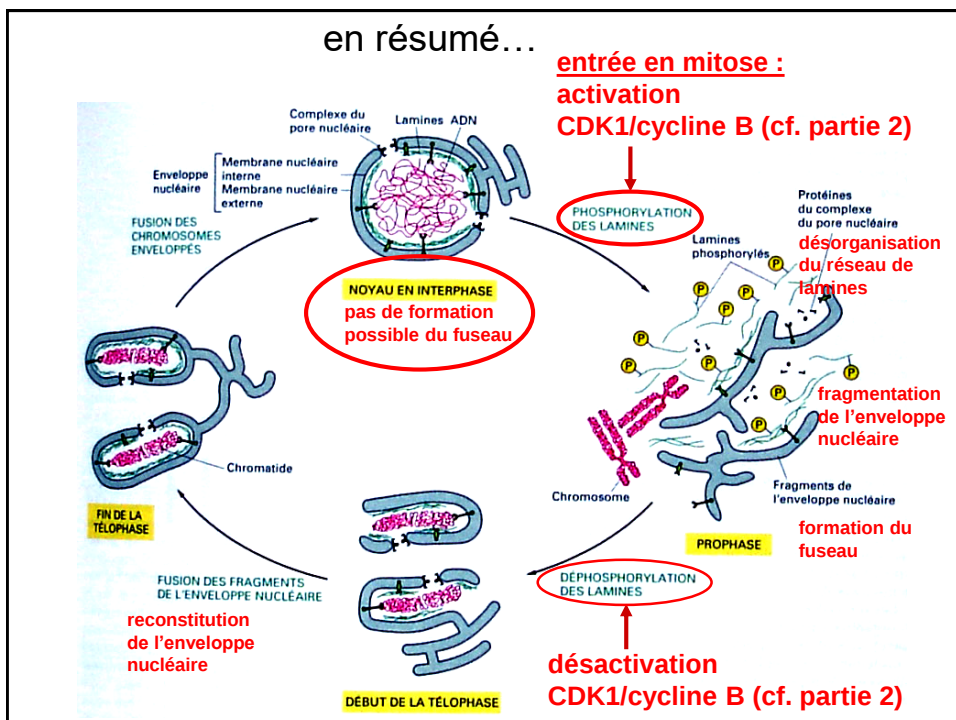
- **effondrement & fragmentation** de l'enveloppe nucléaire (la toile de tente)
- **les MT peuvent accéder** pour la première fois aux **chromosomes** condensés et se lier à leurs **kinétochores**

l'enveloppe nucléaire ne « disparaît » pas : ses constituants se dispersent dans le cytoplasme sous forme de vésicules indistinguables du réticulum endoplasmique

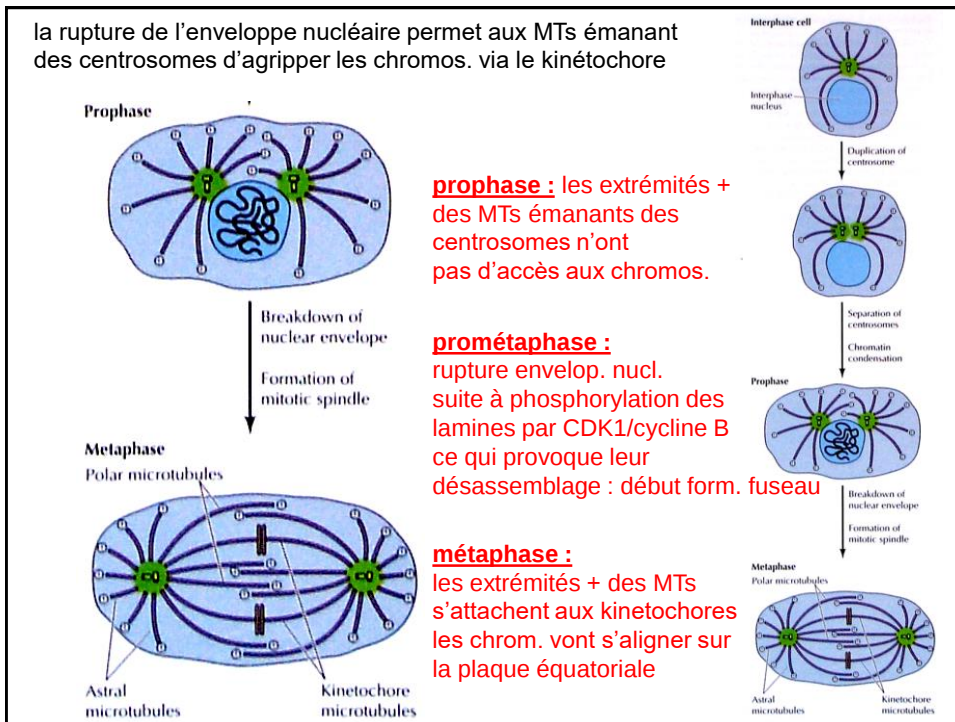
- son matériel est **« en réserve »**
- les **lamines phosphorylées** (donc dépolymérisées) restent associées aux **chromosomes**

en fin de mitose (télophase), les **lamines associées aux chromosomes** sont **déphosphorylées**

- **reformation du réseau de lamines** polymérisées autour des chromosomes
- **recrutement des vésicules** issues de la fragmentation de l'enveloppe nucléaire
- **réapparition de la membrane nucléaire** autour des deux lots de chromosomes

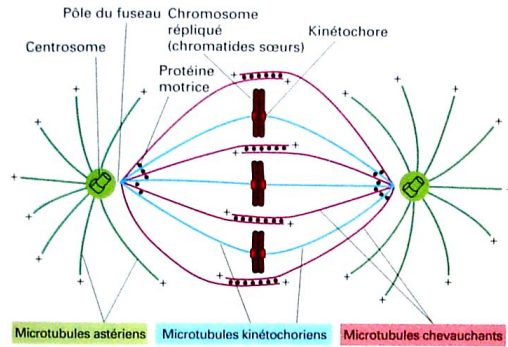


la rupture de l'enveloppe nucléaire permet aux MTs émanant des centrosomes d'agripper les chromos. via le kinétochore

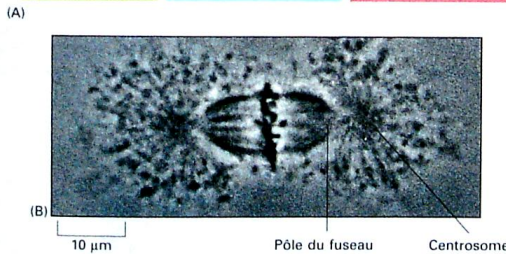


d- le fuseau mitotique et la séparation des chromosomes

métaphase : le fuseau est bien en place, les chromos. alignés sur la plaque équatoriale



3 # sortes MT



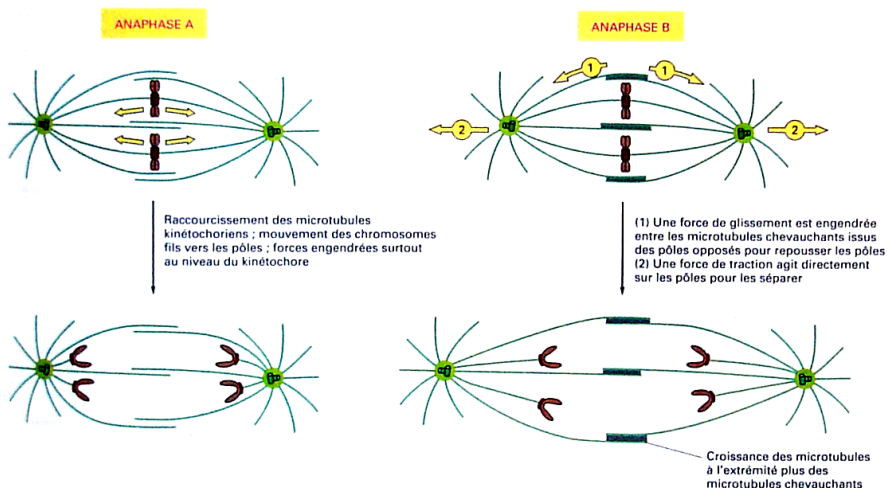
les **MTs astériens** «ancrent» les centrosomes à la membrane cellulaire

les **MTs kinétochoriens** sont ceux sur lesquels les chromos. sont arrimés

les **MTs chevauchants** permettent la formation/stabilité du fuseau mitotique

les chromosomes sont prêts à être séparés (anaphase)...

anaphase : les deux lots de chromosomes sont séparés... en deux temps (anaph. A et B)

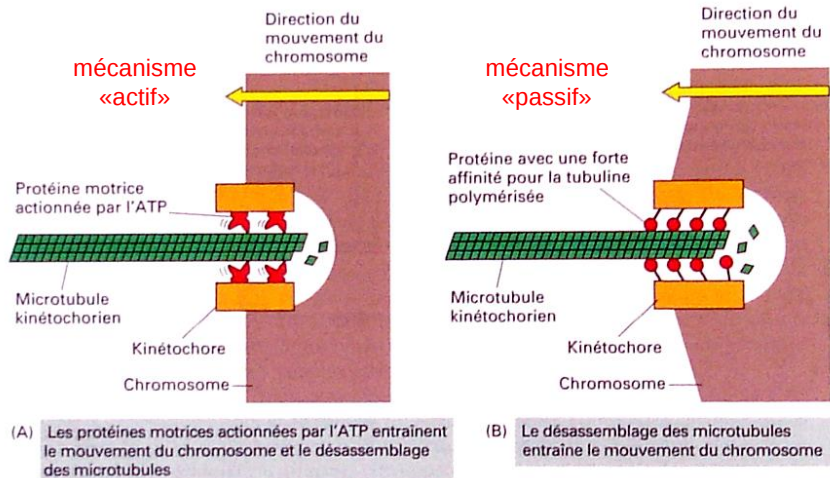


anaphase A : est impliquée la dynamique des MTs... et peut-être des protéines moteurs au niveau des kinétochores (mécanisme actif)

anaphase A :

entraînement des chromos. par les MTs : rôle des kinétochores

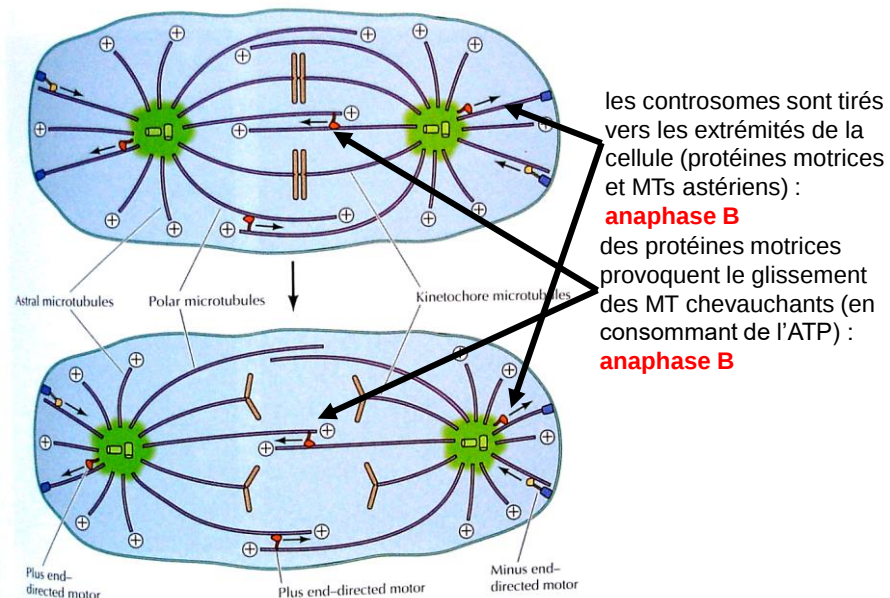
deux modèles possibles :



mécanisme actif : intervention des **protéines motrices**

mécanisme passif : pas de protéines motrices impliquées

anaphase B : des prot. motrices provoquent l'allong. du fuseau et l'écartement des pôles

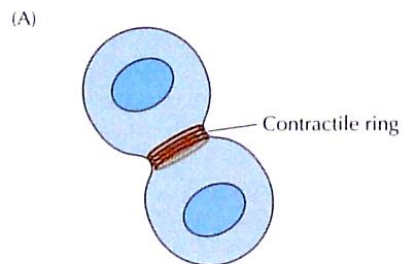


e- l'anneau contractile d'actomyosine (cytokinèse/cytodiérèse)

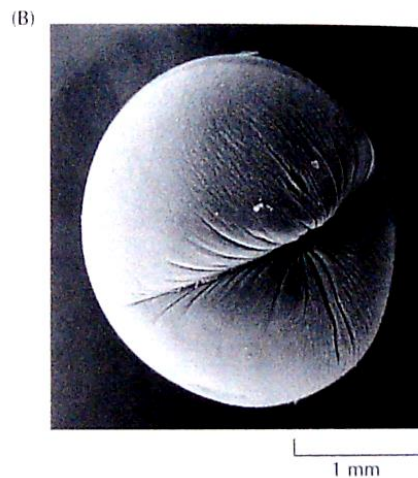
la cytokinèse (ou cytotdiérèse) correspond à la phase de séparation «physique» des deux cellules filles (cycle cytoplasmique) à la fin du cycle cellulaire

la cytokinèse fait intervenir un anneau contractile d'actomyosine qui permet la séparation entre les deux cellules filles

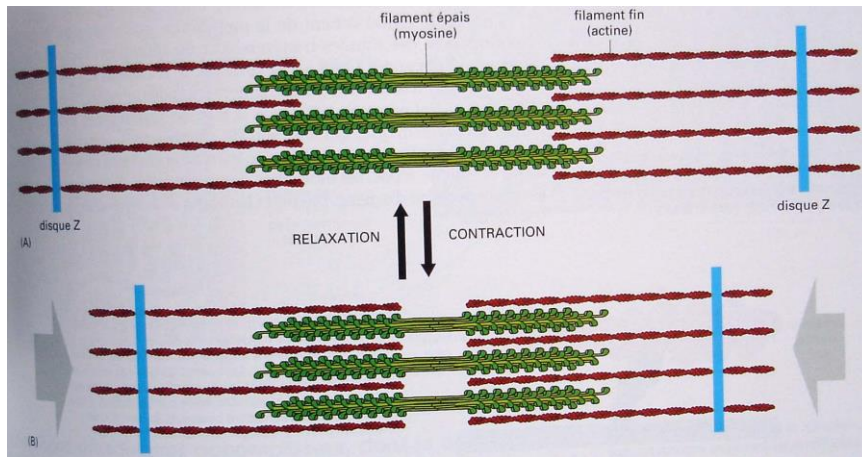
anneau d'actomyosine : capable de se contracter comme une fibre musculaire



a ring of actin and myosin filaments,
electron micrograph of a frog egg un-
/Visuals Unlimited).



contraction des fibres d'actomyosine



les myosines sont des protéines moteurs qui, en hydrolysant l'ATP, permettent leur déplacement le long des fibres d'actine, donc la contraction des muscles

f- cytosquelette et cycle cellulaire

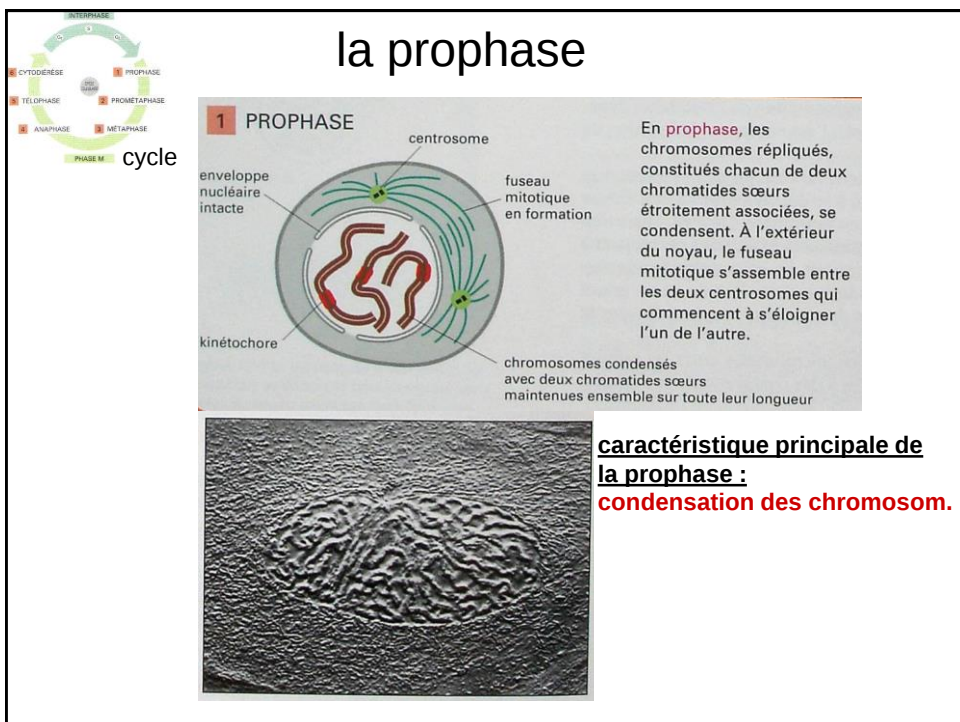
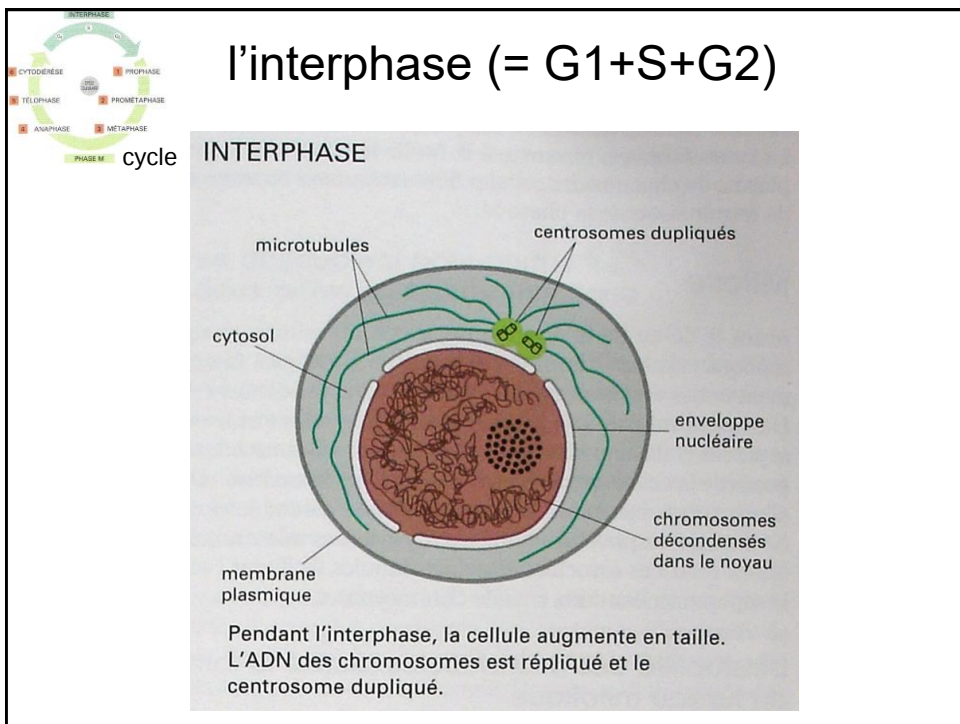
les deux forces motrices mises en jeu pendant le cycle cellulaire :
deux éléments du cytosquelette : **microtubules** et **filaments d'actomyosine**

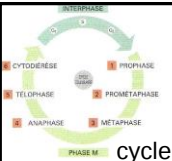


mouvement des chromos.=
polymerisation/dépolym. des MTs
+ protéines moteurs (consom. ATP)

mouvement de contraction de l'anneau=
mouvement myosine sur actine
(comme dans fibres musculaires) :
consommation d'ATP

6- résumé...

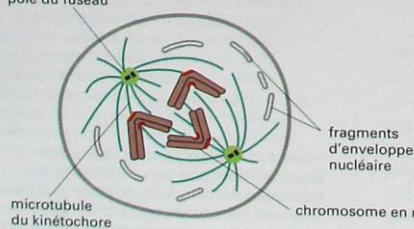




cycle

la prometaphase

2 PROMÉTAPHASE

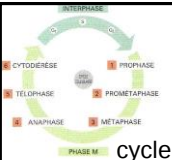


La **prométaphase** commence brusquement par la rupture de l'enveloppe nucléaire. Les chromosomes peuvent maintenant s'attacher aux microtubules du fuseau par l'intermédiaire de leurs kinétochores, et ils présentent des mouvements actifs.



commence par la **rupture de l'enveloppe nucléaire**

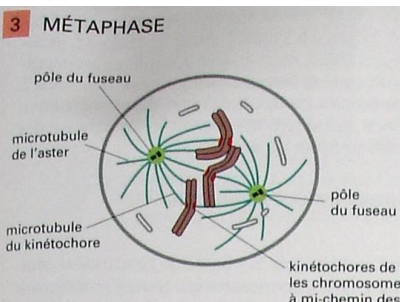
les chromos. peuvent alors s'ancrer aux MTs du fuseau : **formation du fuseau**



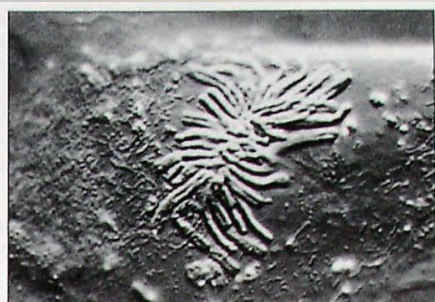
cycle

la métaphase

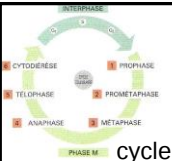
3 MÉTAPHASE



En **métaphase**, les chromosomes sont alignés à l'équateur du fuseau, à mi-chemin entre les deux pôles. Les microtubules des kinétochores appariés sur chaque chromosome s'attachent aux pôles opposés du fuseau.



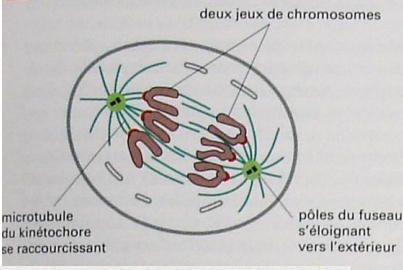
caractéristique principale de la métaphase :
les chromosom. s'alignent sur la plaque équatoriale



cycle

l'anaphase

4 ANAPHASE



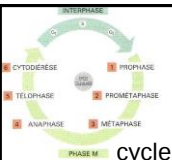
En **anaphase**, les chromatides appariées se séparent toutes en même temps pour former les deux jeux de chromosomes qui sont tirés lentement, chacun vers le pôle du fuseau auquel il est attaché. Les microtubules du kinétochore deviennent plus courts, et les pôles du fuseau s'éloignent l'un de l'autre ; ces deux mouvements contribuent à la ségrégation des chromosomes.



caractéristique principale de l'anaphase :
séparation des deux lots de chromosomes

Anaphase A : les chromos. sont séparés grâce à la traction du fuseau (MT kinétochor.)

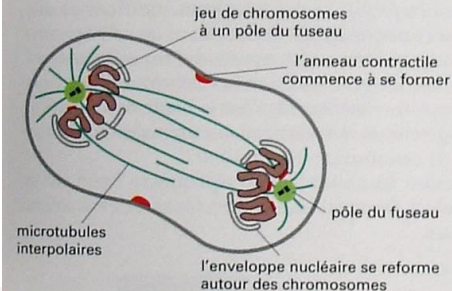
Anaphase B : la séparation est achevée par l'écartement des centrosomes (MT chevauchants et astériens)



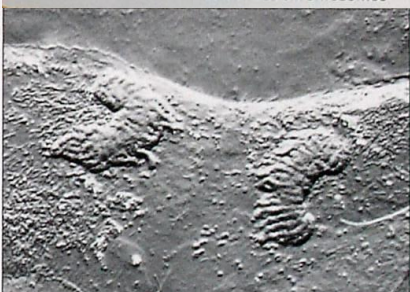
cycle

la télophase

5 TÉLOPHASE



Pendant la **télophase**, les deux jeux de chromosomes atteignent les pôles du fuseau. Une nouvelle enveloppe nucléaire se reforme autour de chacun des jeux, achevant la formation de deux noyaux et marquant la fin de la mitose. La division du cytoplasme commence avec l'assemblage de l'anneau contractile.



caractéristique principale de la télophase :
reformation de l'envelop. nucl autour de chacun des 2 lots de chromosomes

cycle

la cytokinèse/cytodiérèse

6 CYTODIÉRÈSE

enveloppe nucléaire complète autour des chromosomes en train de se décondenser

anneau contractile créant un sillon de clivage

Pendant la **cytodiérèse** d'une cellule animale, le cytoplasme est divisé en deux par un anneau contractile constitué de filaments d'actine et de myosine, qui pince la cellule pour créer deux cellules filles, chacune ayant un noyau.

reformation de l'organisation des microtubules d'interphase à partir du centrosome

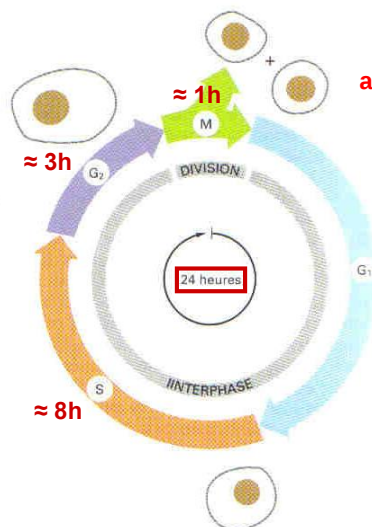
caractéristique principale de la cytokinèse/cytodiérèse :
séparation physique des 2 cell. filles grâce à la contraction de l'anneau d'actomyosine

vidéo

7- notions temporelles

notions temporelles

pour une cellule de mammifère en cult.



anaphase (sépar. des chr.) : qq minutes

temps de génération :

- ▶ cellules humaines ≈ 24h (Hela 22h)
- ▶ levure ≈ 2h
- ▶ bactérie ≈ 20 min.

mitose :

- ▶ levure ≈ 10 min.
- ▶ cellules humaines ≈ 1h
- ▶ pendant la nuit (- de stress)
la chronobiologie :
 - pb du travail de nuit (stress pdt mitose : + de cancers?)
 - période d'administration de drogues antimitotiques (cancers)

conclusion : mitose $\approx$ cuisine japonaise



Le cycle cellulaire

Marc Blondel

introduction / bases du cycle cellulaire / acteurs physiques

l'horloge interne du cycle cellulaire -CDKs/Cyclines- / acteurs de la régulation
/ cycle cellulaire et cancer

horloge interne cycle cellulaire : CDK/Cycline

- 1- les complexes CDK/Cycline : les moteurs du cycle chez tous les eucaryotes
- 2- rappels sur les protéines kinases
- 3- les CDKs : caractéristique essentielle : inactives à l'état monomérique
- 4- pourquoi les CDKs sont inactives à l'état monomérique? assoc. avec les Cyclines
- 5- autres niveaux de régulation des CDKs : phosphorylations inhib. et activatrices
- 6- inhibition des CDK/Cyclines par les CKi
- 7- régulation des complexes CDK/Cycline par protéolyse ubiquitine dépendante
- 8- récapitulatif de l'ensemble des régulation des complexes CDK/Cycline

1- les complexes CDK/Cycline :
les moteurs du cycle chez les eucaryotes

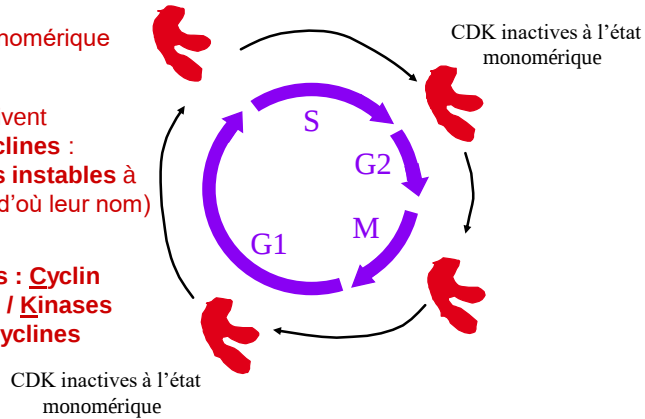
le moteur du cycle cellulaire chez les eucaryotes : CDKs et cyclines

- **CDKs = sérine/thréonine kinases** (enzymes phosphorylant la fonction OH des chaînes latérales des sérines et des thréonines)

- inactives à l'état monomérique

- pour être actives doivent s'associer à des **Cyclines** : s/unités **activatrices instables** à apparition cyclique (d'où leur nom)

-d'où le nom de **CDKs** : **Cyclin** **D**ependent **K**inases / **K**inases **D**épendantes des **C**yclines



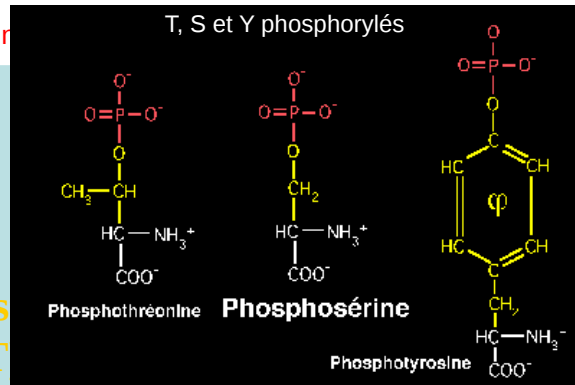
2- rappels sur les protéines kinases

kinase = enzyme catalysant le transfert d'un groupement **phosphate** de l'ATP sur son **substrat**

protéine kinase : **substrat** = **protéine** (il existe aussi des lipide kinases...)

sérine/thréonine kinase : le **phosphate** est transféré sur la chaîne latérale d'une **sérine (S)** ou d'une **thréonine (T)** (il existe aussi des tyrosine kinase -Y-) l'alcool de la chaîne latérale de ces acides aminés est estérifié par le phosphate

les **CDKs** (kinases



onine kinases

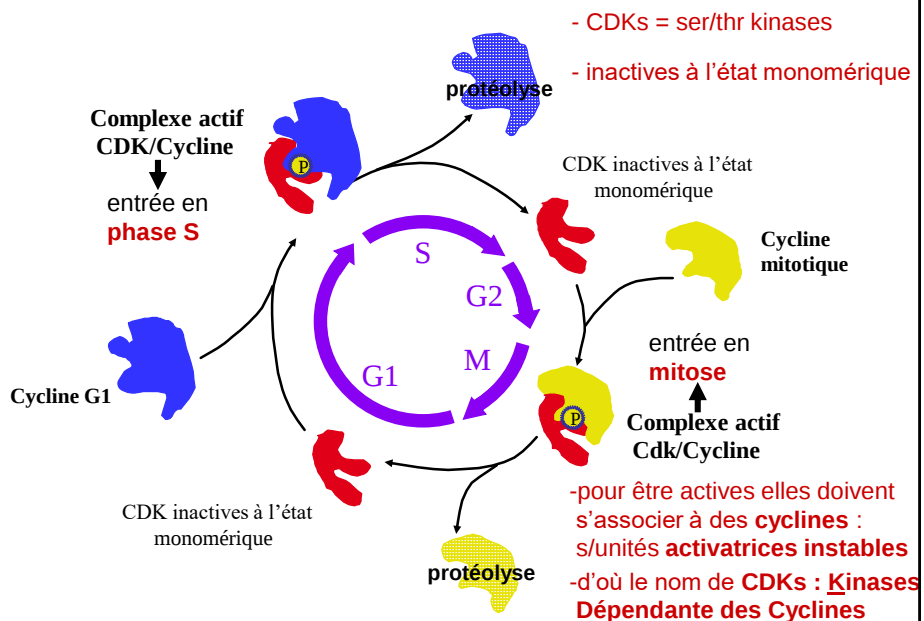
(des cyclines)

Subs
(S, T

strat

3- les CDKS : inactives à l'état monomérique

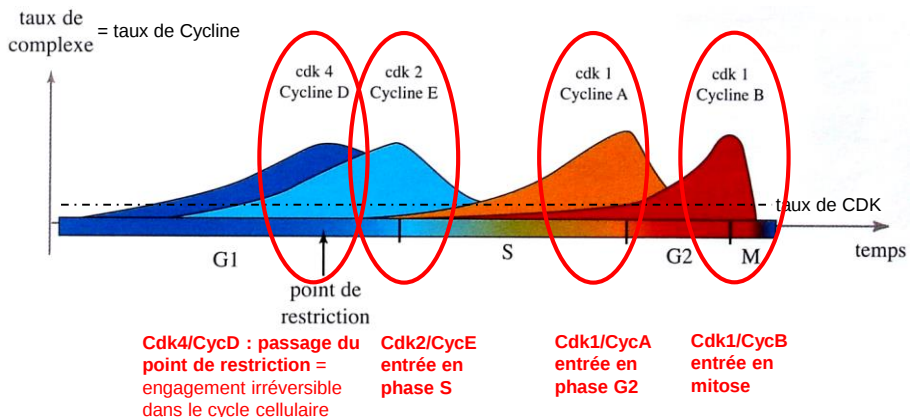
Les CDKs et cyclines : le moteur du cycle cellulaire chez les eucaryotes :



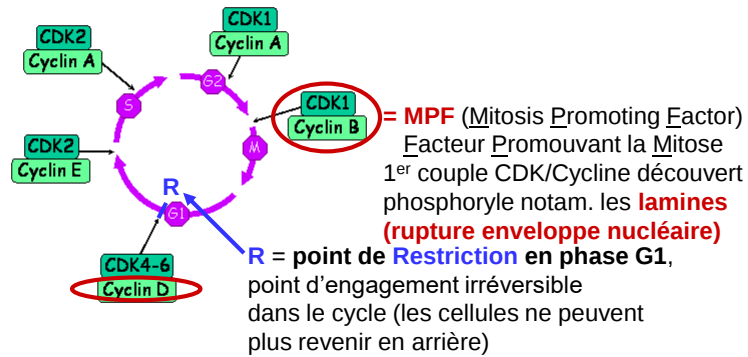
le ballet des Cyclines = donne le mouvement oscillatoire qui fait «tourner» le cycle

d'où le nom d'horloge interne ou de moteur du cycle cellulaire

en général, le taux de CDK reste constant alors que l'accumulation des Cyclines (et donc l'activité des CDKs) est périodique



les principaux couples de CDK/Cycline



l'augmentation de quantité de Cycline D a un effet prolifératif : retrouvée dans un beaucoup de cancers

un même type de CDK peut s'associer successivem. à plusieurs Cyclines différentes
 (ex. : **CDK1** avec **Cycline A** et **Cycline B**)

un même type de Cycline peut s'associer à plusieurs CDKs différentes
 (ex. : **Cycline A** avec **CDK2** et **CDK1**)

il existe donc toute une combinatoire de couples CDK-Cyclines :
 une douzaine de CDKs et une vingtaine de cyclines chez l'homme

The Nobel Prize in Medicine 2001



«for the discovery of key regulators of the cell cycle» (CDKs)



Leland H. Hartwell
USA



R. Timothy (Tim) Hunt
UK



Sir Paul Nurse
UK

codécouvreurs du MPF (CDK1/Cycline B)

4- pourquoi les CDKs sont inactives à l'état monomérique?

pourquoi les CDKs sont inactives à l'état monomérique?

les CdkS sont inactives à l'état monomérique à cause de la «**boucle T**»

la «boucle T» est une partie de la CDK qui empêche les substrats d'accéder à son propre site catalytique (boucle T = porte) :

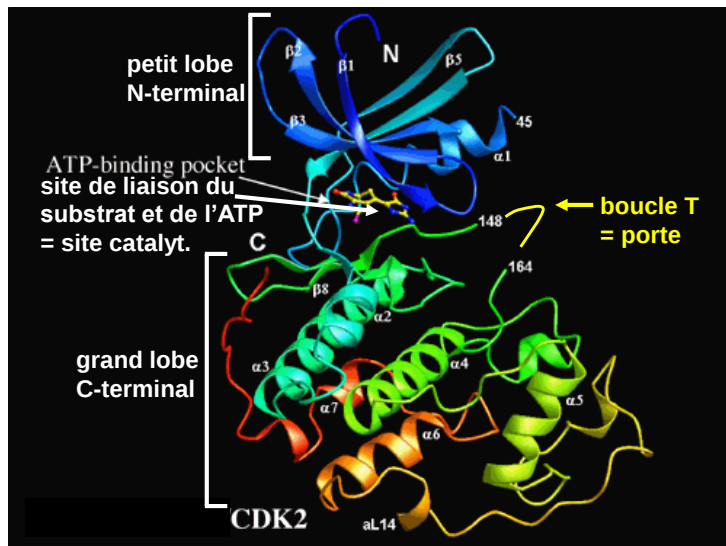
mécanisme d'auto-inhibition (par encombrement stérique)

la fixation de la Cycline (s/unité activatrice) sur la CDK provoque un changement de conformation de la CDK

ce changement de conformation de la CDK provoque l'écartement de la boucle T (ouverture de la porte)

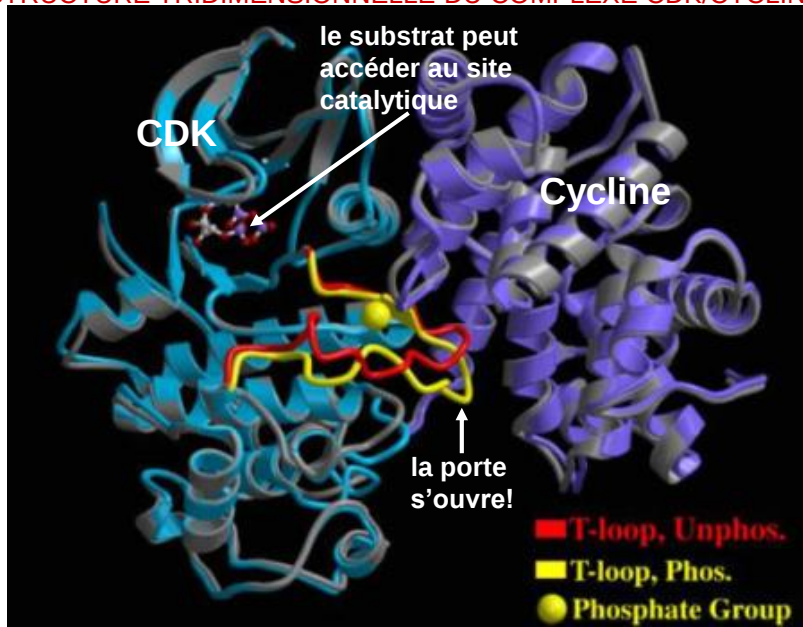
le site catalytique de la CDK est maintenant accessible au substrat :
la CDK (en association avec sa Cycline) est maintenant active, prête à phosphoryler ses substrats

les CDKs : inactives à l'état monomérique à cause de la «boucle T» STRUCTURE TRIDIMENSIONNELLE DES CDKs



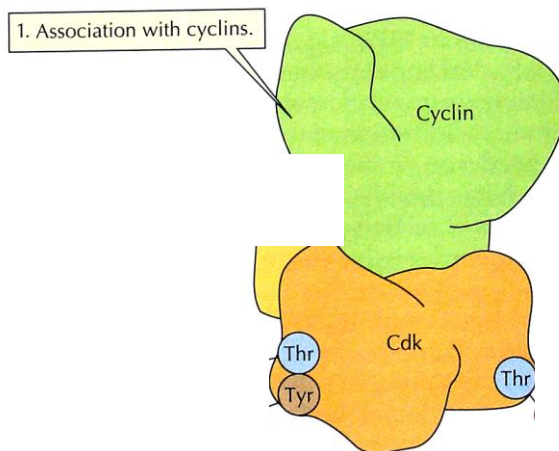
quand la CDK est à l'état monomérique, la boucle T empêche l'accès au site catalytique (la porte est fermée) ► la CDK est donc inactive...

la fixation des Cyclines conduit à l'activation des CDKs en **abaissant la boucle T** libérant le site catalytique (la porte est ouverte) :
STRUCTURE TRIDIMENSIONNELLE DU COMPLEXE CDK/CYCLINE



résumé intermédiaire...

activation CDK : 1- fixation Cycline



5- régulation par phosphorylation des CDKs

a- phosphorylation **activatrice**

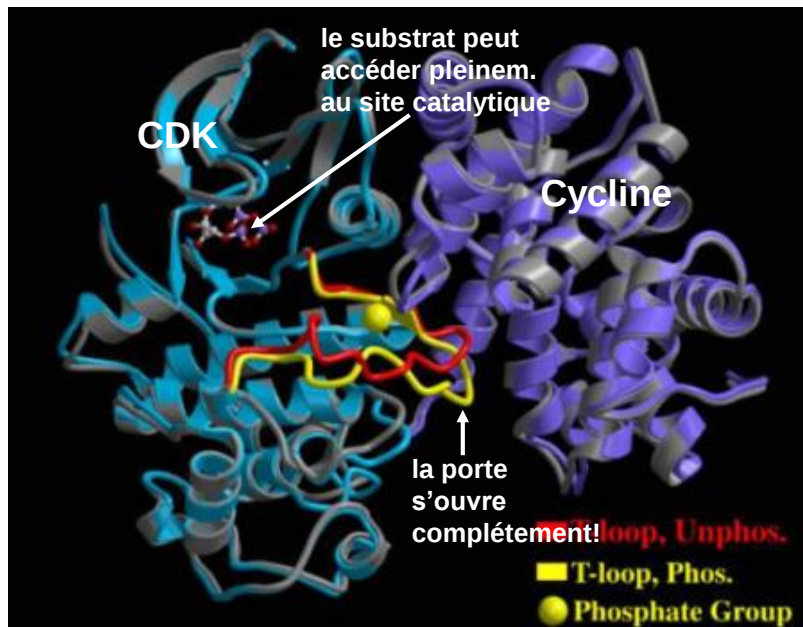
b- phosphorylations **inhibitrices**

Les CDKs sont elle mêmes régulées par phosphorylation

a- une phosphorylation **activatrice** :

- ▶ les CDKs doivent être phosphorylées sur la **thréonine 160** de la boucle T pour être pleinement actives,
- ▶ en effet, cette phosphorylation provoque **l'ouverture complète de la porte** : le substrat gagne un plein accès au site catalytique
- ▶ cette phosphorylation sur la **T160** est catalysée par une autre kinase : la **CAK** (CDK Activating Kinase / Kinase Activant les CDKs)

activation des Cdk : fixation des cyclines (et phosphorylation de la T160)
 abaissement de la boucle T libérant le site catalytique (la porte est ouverte)



Les CDKs sont elle mêmes régulées par phosphorylation

a- une phosphorylation **activatrice** :

- ▶ les CDKs doivent être phosphorylées sur la **thréonine 160** (ou aux alentours) de la boucle T pour être pleinement actives,
- ▶ en effet, cette phosphorylation provoque **l'ouverture complète de la porte** : le substrat gagne un plein accès au site catalytique
- ▶ cette phosphorylation sur la **T160** est catalysée par une autre kinase : la **CAK** (CDK Activating Kinase / Kinase Activant les CDKs)

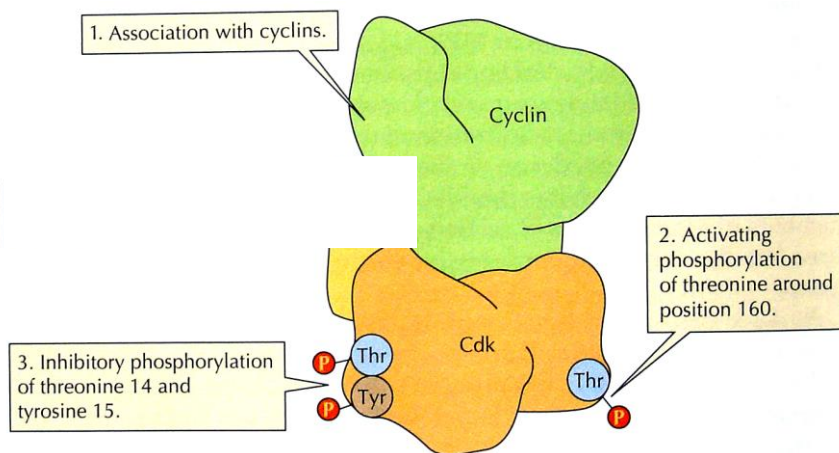
b- deux phosphorylations **inhibitrices** :

- ▶ une kinase, Wee1, phosphoryle les CDKs sur leur thréonine 14 (T14) et leur tyrosine 15 (Y15),
- ▶ ces deux phosphorylations inactivent les CDKs
- ▶ une phosphatase (CDC25) est capable d'enlever ces deux phosphates inhibiteurs et donc de réactiver les CDKs

comment le système est «remis à zéro»?
grâce à la protéolyse des Cyclines (voir point 7)

résumé intermédiaire...

activation CDK : 1- fixation Cycline
2- phosphorylation activatrice (~T160)
3- enlever les phosphorylations inhibitrices (T14 et Y15)



6- régul. des CDKs par les les inhibiteurs de CDK (CKi) : des « anticyclines »

un niveau supplémentaire de régulation des CDKs
les inhibiteurs de CDKs (**CKi**) : des «**anticyclines**»

les CKi (inhibit. de CDK) sont des protéines inhibitrices des CDKs
(= «anticyclines», les cyclines étant des protéines activatrices) :

- ▶ tout comme les Cyclines, les CKi se lient aux CDKs,
- ▶ tout comme les Cyclines, les CKi sont très instables & à apparit. cyclique

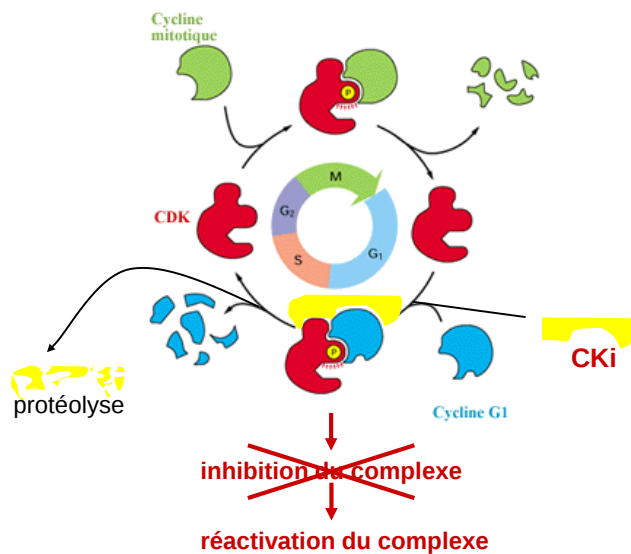
CKi = «anticyclines» car elles inhibent les CDKs (à la ≠ des Cyclines)

la fixation de la CKi sur le complexe CDK/Cycline provoque un changement conformationnel de la CDK altérant ainsi la reconnaissance du substrat

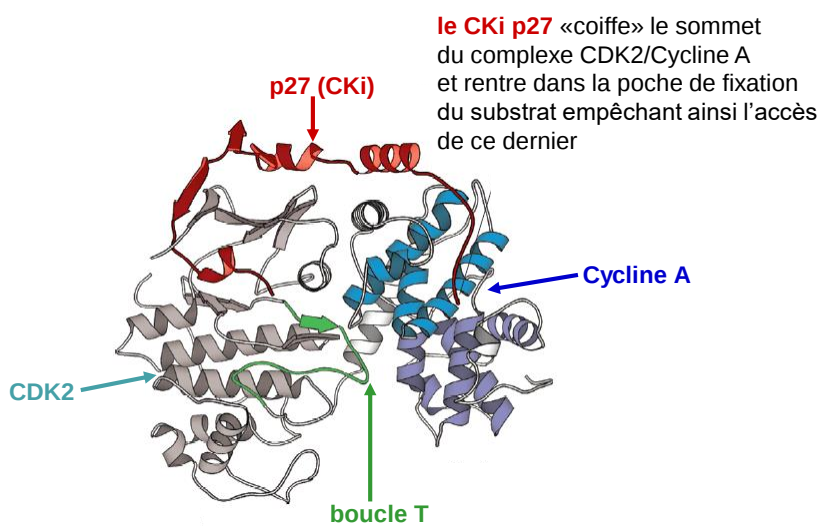
en outre (dépend du type de CKi) une partie (N-term) du CKi s'introduit dans le site catalytique de la CDK, en bloquant ainsi complètement l'accès

on passe donc d'un complexe **bipartite CDK/Cycline actif**
à un complexe **tripartite CDK/Cycline/CKi inactif**

un niveau supplémentaire de régulation des CDKs
les inhibiteurs de CDKs (**CKi**) : des «**anticyclines**»



structure tridimensionnelle **CDK2 / Cycline A / p27**



résumé intermédiaire...

- activation CDK :**
- 1- fixation Cycline
 - 2- phosphorylation activatrice (~T160)
 - 3- enlever les phosphorylations inhibitrices (T14 et Y15)
 - 4- se débarrasser de la CKi (protéolyse ubiquitine/protéasome)

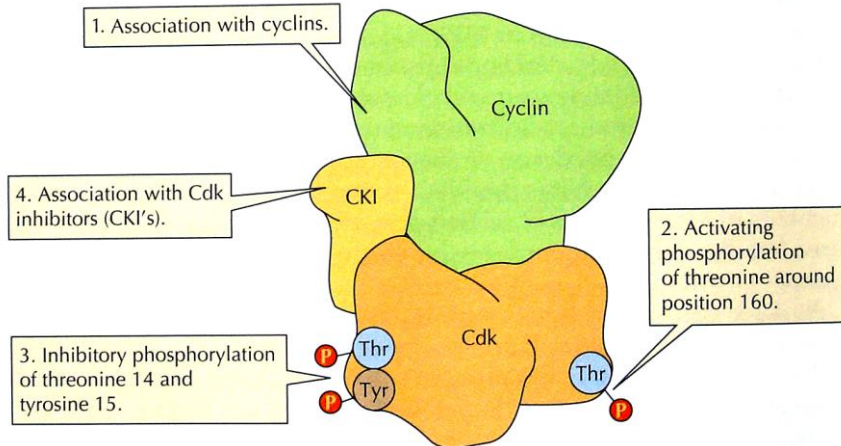
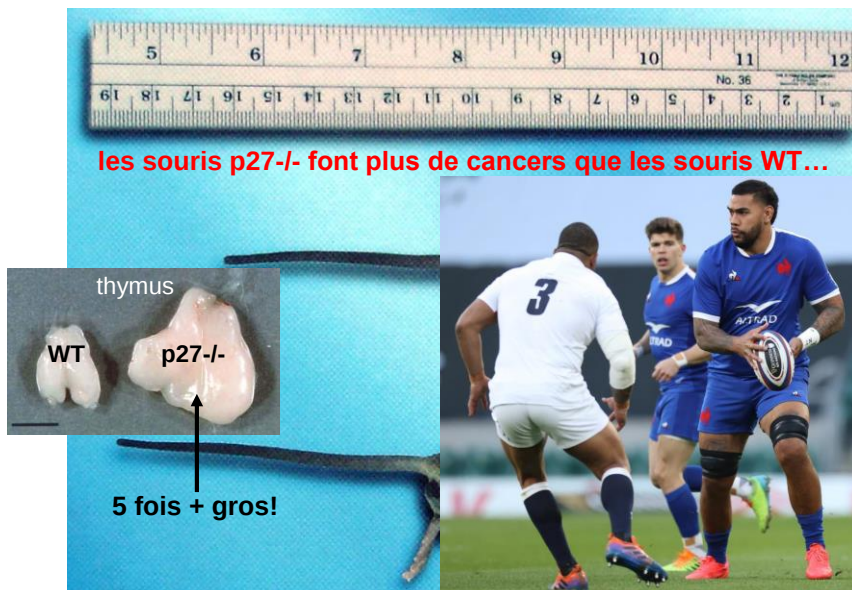


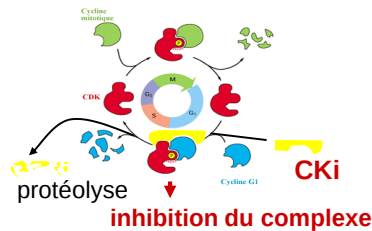
illustration du rôle d'un CKi : délétion de p27 chez la souris



analogie entre cancer et une voiture qui devient incontrôlable...

deux défauts peuvent conduire à une voiture incontrôlable :

- l'accélérateur reste bloqué en position max.
- les freins ne répondent plus



c'est la même chose pour une cellule cancéreuse qui se multiplie très rapidement de façon anarchique (qui devient donc incontrôlable) :

- les mécanismes activateurs du cycle (ex. CDK/Cycl. G1 -CDK4,6/Cycl. D-) restent bloqués en position maximale (ex. surexpression/stabilisation Cycl. D)
- les freins (ex. CKi) ne répondent plus (ex. p27 absente -mutation- comme dans la souris p27 -/- ou surdégradée)

7- régul. des CDKs par protéolyse ubiquitine/protéasome dépendante

la principale voie de **dégradation des protéines solubles** chez les eucaryotes

il y aura d'abord **dégradation** (protéolyse) **des CKi**, donc **activation des CDKs**

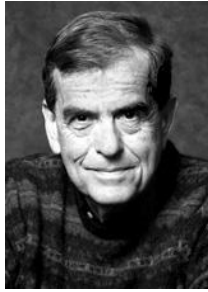
il y aura ensuite **dégradation des Cyclines**, donc « **remise à zéro** » du système

on revient ainsi à des **CDKs monomériques inactives**

The Nobel Prize in Chemistry 2004



«for the discovery of ubiquitin-mediated protein degradation»



Aaron Ciechanover
Israël



Avram Hershko
Israël

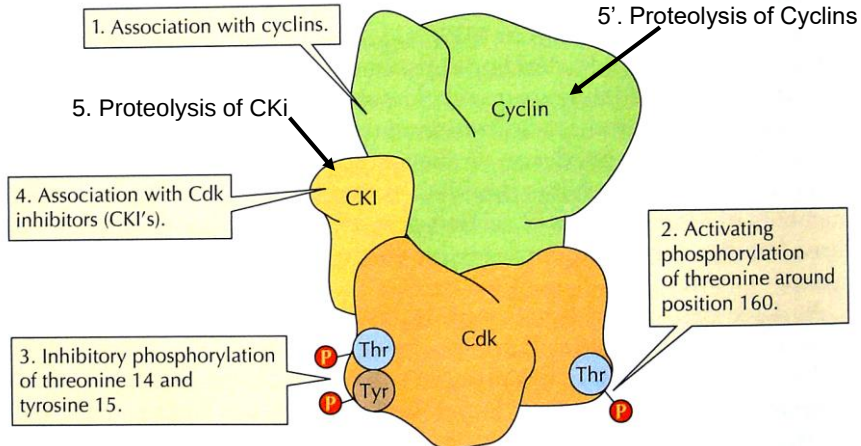


Irwin Rose
USA

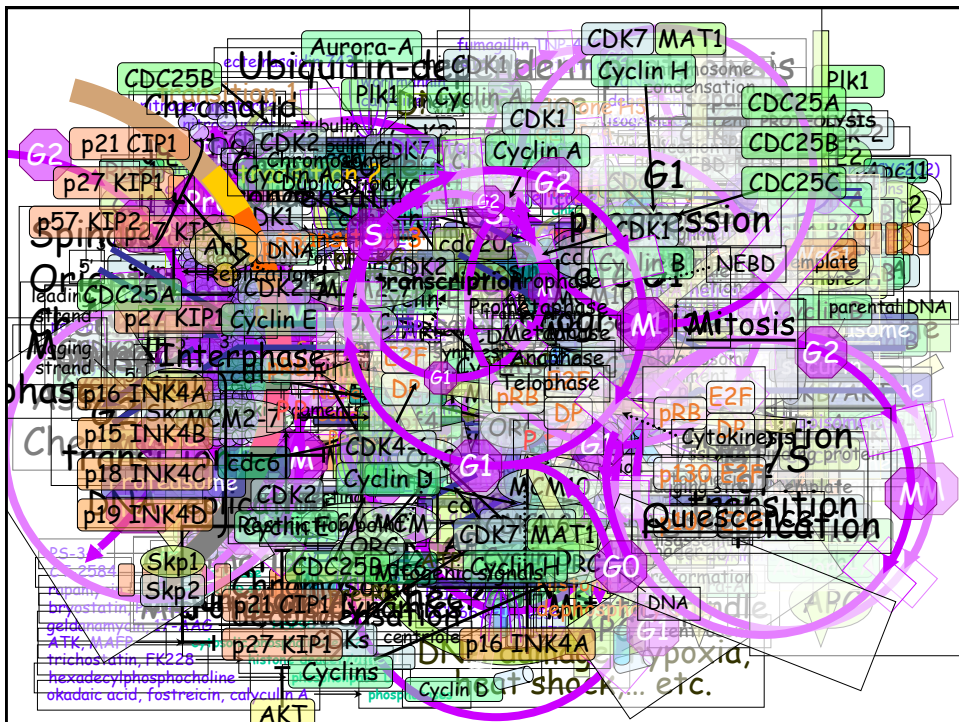
8- récapitulatif sur la régulation des CDKs

résumé final régulation des CDKs

- régulation CDK :
- 1- fixation Cycline
 - 2- phosphorylation activatrice (~T160)
 - 3- enlever les phosphorylations inhibitrices (T14 et Y15)
 - 4- fixation CKi (inhibe le complexe Cdk/Cycline)
 - 5- protéolyse des CKi (puis des Cyclines)



pourquoi les CDKs sont elles sujettes à tant de régulations différentes?



pourquoi les CDKs sont elles sujettes à tant de régulations différentes?

ce sont des **acteurs cruciaux de la régulation du cycle** (= moteur du cycle)

leur **dérégulation** est retrouvée **dans de nombreux cancers**

l'évolution a probablement sélectionné tous ces mécanismes de régulation pour assurer **le moins de dérapages possibles du système** :
 redondance des mécanism. de régul.= moyen d'éviter l'effet délétère de mutations



illustration du rôle d'un CKi : **délétion de p27 chez la souris**

