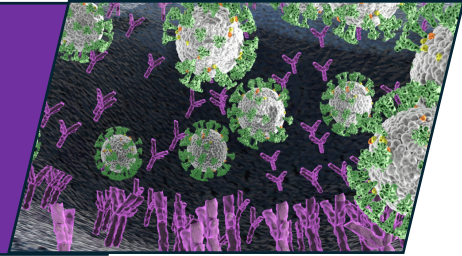


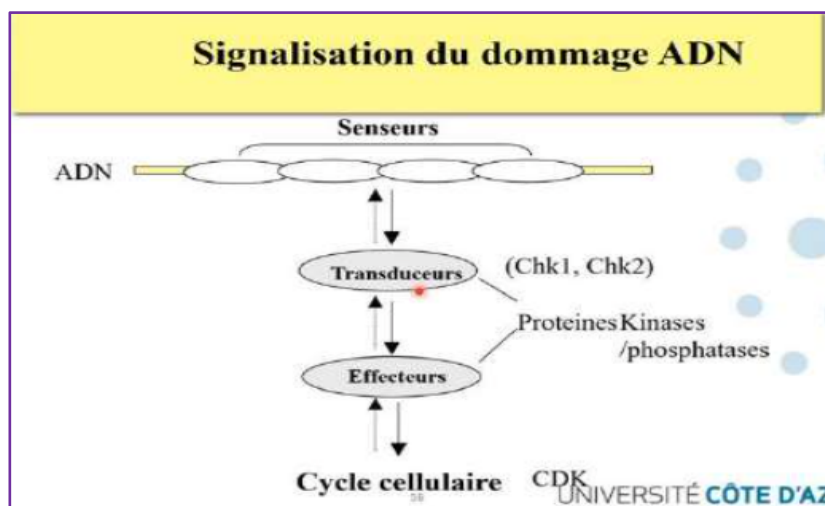
# SIGNALISATION CELLULAIRE



Bon vous l'aurez compris on continue notre voyage au cœur de la signalisation cellulaire, mais cette fois ci on ne parle plus de récepteurs en particulier comme pour les deux fiches précédentes MAIS on va voir en détail ce qu'il se passe dans la cellule à la suite d'un dommage à l'ADN. Donc on respire on coup et on essaye de suivre le fil conducteur du cours. La bise de tonton GG !

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

● **L'ADN endommagé** c'est **grave**. Il faut à tout prix le **reconnaitre** et le **réparer** immédiatement. Ici le **signal** reçu correspond à **l'ADN endommagé** qui va permettre de **contrôler** le **cycle cellulaire**.



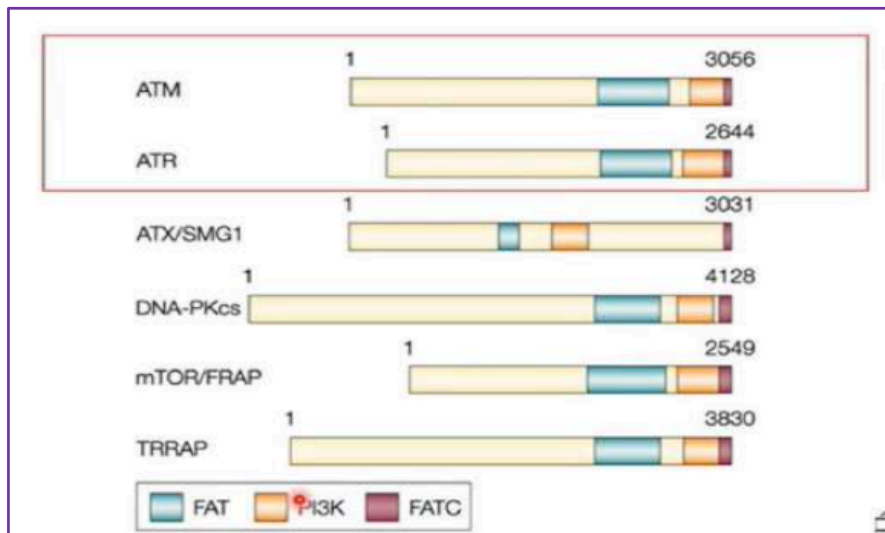
● On a la même logique qu'avec les **récepteurs transmembranaires** sauf qu'ici nous allons avoir des **protéines senseurs** qui vont reconnaître le signal qu'est l'ADN endommagé avec une **reconnaissance**, une **réception du signal**, une **transduction du signal**, une **amplification** et un **effet**.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

En gros pour faire plus simple vous aller avoir un dommage/lésion au niveau de l'ADN. Par la suite des senseurs vont reconnaître le dommage et ainsi activer des transducteurs (Chk1, Chk2...) qui vont permettre par des jeux de phosphorylation/déphosphorylation l'activation d'effecteurs comme des protéines de réparation/mort cellulaire (p53...) ou bien d'agir directement sur le cycle cellulaire et ordonner son arrêt en désactivant des complexes cyclines-CDK. Il y a donc une sorte de régulation afin de protéger la cellule des éventuels dommages de l'ADN. On reverra ça dans le détail plus tard...

*Juste après ça le prof s'interrompt lui-même (mdrr) pour mettre en avant une interrogation qui est la suivante :*

## MAIS POURQUOI Y'A-T-IL AUTANT DE *anouc* KINASES ???

- Tout simplement parce que c'est **rapide**. On **gagne du temps** face à l'**urgence** que représente un **dommage de l'ADN**. 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 endommagé 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). Celles-ci sont de la **même famille** que **PI3-K**. Elles ont le même **domaine kinase** (= domaine PI3- K).



- 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**.

*On verra un peu plus tard l'intérêt de l'activation de ces kinases ATM et ATR qui jouent un rôle central dans la transduction d'un signal de lésion de l'ADN.*

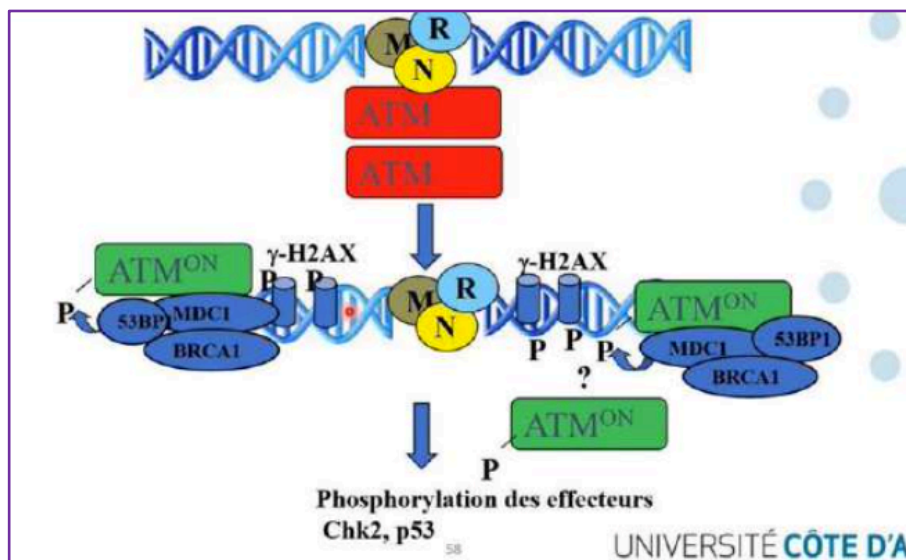
## Que se passe-t-il à l'échelle moléculaire ?

- Lors d'une **cassure de l'ADN**, elle est immédiatement prise en charge par un **complexe** de trois protéines : **le complexe MRN** (*que vous allez revoir en détail dans le module 4 de Biomol avec Victorinho le brésiliano*)

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

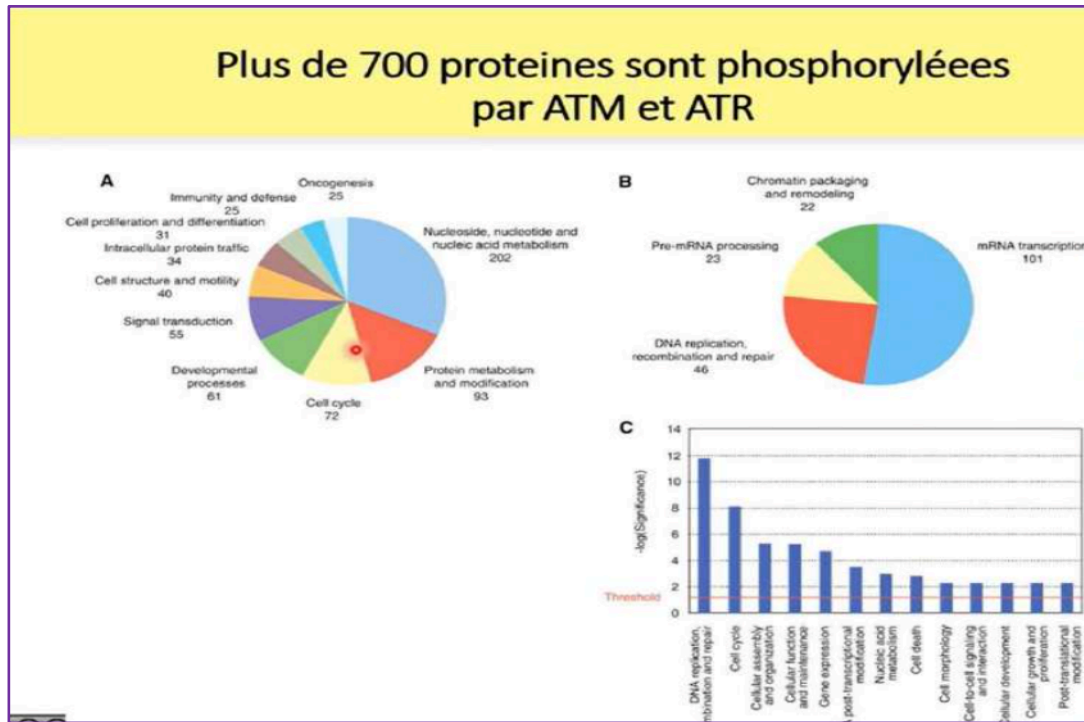
● Celui-ci est composé de : **Mre11**, **Rad50** et **Nbs1**. Il va, après avoir reconnu une cassure de l'ADN, **recruter ATM** (ATM se charge des coupures, on retrouvera son pote ATR pour d'autres types de dommages). ATM va **s'autophosphoryler** et **phosphoryler** tout un **tas de protéines environnantes**...

● Dans **l'entourage de la cassure**, il y'a un **variant d'histone** assez bien **reparti** dans le **génome** (pas présent dans tous les nucléosomes) nommé **H2AX**. Ce variant va être **phosphorylé** en  **$\gamma$ -H2AX** par **ATM** et servira par la suite de réceptacle pour accueillir 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.



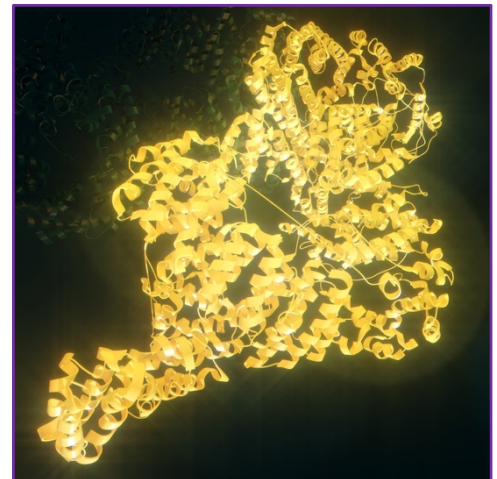
● C'est exactement la **même logique** que précédemment avec les récepteurs membranaires mais cette fois-ci on se trouve sur l'ADN au sein du noyau. À partir d'une **simple cassure** qui est très **ponctuelle**, le signal va **s'amplifier** sur le long de l'ADN ce qui va créer cet **échafaudage signalétique**. Quand ce dernier est **suffisamment fort**, on va **phosphoryler** nos effecteurs et donc **transduire le signal** pour le reste de la cellule (dans le cas d'**ATM** ce sera **Chk2** et pour **ATR** ce sera **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 ça ferait beaucoup trop lourd et puis ce n'est pas du tout l'objectif du cours. H2AX au final c'est suffisant non ?*



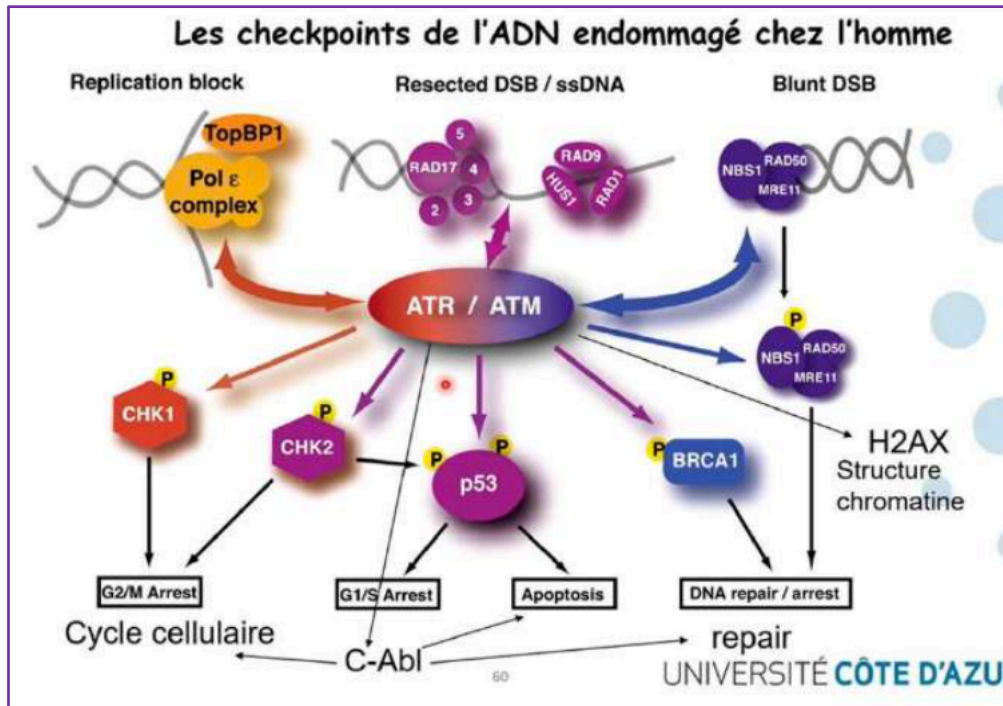
→ Ces protéines sont à l'origine des différentes fonctions cellulaires impliquées dans la reconnaissance et les dommages de l'ADN.

● 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 renvoie à la **notion de réseau systémique complexe d'interaction moléculaire** essentiel à la vie vue 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**. Nous pouvons voir une grande partie des chemins que peut emprunter la cellule pour faire face à des dommages de l'ADN sur le schéma suivant (*sur la page suivante moussaillon*)





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

Ainsi pour les **deux** la logique est la même : **dommage de l'ADN** -> **ATM/ATR** -> **échafaudage signalétique** -> **phosphorylation des effecteurs** (activation) -> **action de contrôle cellulaire** (arrêt du cycle dans la transition G2/M, G1/S, apoptose, réparation de l'ADN par divers mécanismes que vous voyez également dans le module 4 de Biomol)

Les **cassures simple brin** sont reconnus par **deux complexes** : le **complexe RAD17** et le complexe **RAD9-HUS1-RAD1** souvent appelé **complexe 911** qui va activer **ATR** et **ATM**, 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** (epsilon) complexe 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 notamment.

**Petite explication des rôles (bonus)** : **BRCA1** est une **protéine de réparation** des **cassures double brin** par **recombinaison homologue** et H2AX va **modifier la structure de la chromatine**.

**RÉCAP** : (pour ne pas se tromper...)

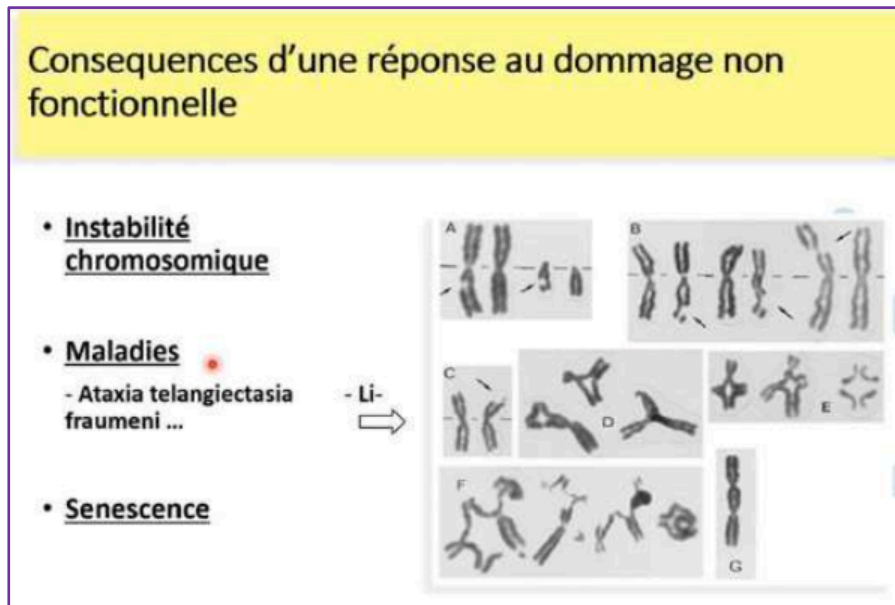
→ **ATR** phosphoryle **Chk1**

→ **ATM** phosphoryle **Chk2**

**Mnémono** : « *R* vient après *M* dans l'alphabet et 1 vient avant 2 alors si on retient que c'est l'inverse on peut alors associer **Chk1** à **ATR** et **Chk2** à **ATM** » *ça m'aider perso*

## ● Quelles sont les conséquences d'une réponse non fonctionnelle aux dommages de l'ADN ?

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 (*comme on l'a vu dans un cours antérieur*)



## C'est la Dédi-ctature HAHA :

Dédis à Féféminem mon monstre de co-parrain qui donne cours plus vite que son ombre

Dédis à mes potes de Kiddy Parc c'était bien cool cet été

Dédis à Pinguouinou mon doudou tah l'époque... c'était trop un bon quand on y pense

Dédis à Ophélie qui le mérite pour la biochimie

Dédis à Meyli, la meilleure vieille d'histo (je rigole prends pas la confiance c'est Nahélé)

Spécial Dédis à Fabien pour les services qu'il m'a rendu en P1

Dédis à Clément mon co-tut skidibesque

Et pour finir dédis à Emma et Julien qui vont détruire la LAS2 j'en suis certain