

EFFETS DES RAYONNEMENTS SUR LE CYCLE CELLULAIRE

Les levures comme modèles

Les organismes vivants, depuis l'apparition sur Terre du plus simple d'entre eux, sont soumis à un nombre considérable d'agressions de diverses origines. Ils mettent depuis longtemps en œuvre des systèmes de réponse aux lésions de leur ADN résultant de ces agressions, et notamment des rayonnements. La cellule sait "faire le point" à plusieurs moments de sa vie, ralentir voire bloquer son cycle avant de le poursuivre, après réparation de son ADN, et se diviser. Ces mécanismes ont conservé une remarquable similitude tout au long de l'évolution. L'étude relativement facile de ces systèmes chez les levures est donc d'une aide précieuse pour appréhender les systèmes correspondants chez l'homme et en évaluer les limites mais aussi les possibilités, en particulier en cancérologie.



E. Joly/CEA



Localisation par observation au microscope à fluorescence d'une protéine hybride RAD53-GFP exprimée dans des cellules de levure. Les contours des cellules apparaissent sur l'écran du poste informatique de traitement d'image en rouge, l'ADN du noyau en vert.

La cellule, le maillon essentiel

D

Brique constitutive fondamentale de tout être vivant, la cellule contient l'intégralité de l'information qui serait nécessaire à la construction de l'organisme tout entier. Chaque type de cellule n'en utilise toutefois que la part correspondant à sa "spécialité" (dans le cas d'une cellule du pancréas, par exemple, pour se mettre en situation de produire de l'insuline).

Chez les **eucaryotes**⁽¹⁾ supérieurs, dont font partie les mammifères et donc l'homme, la cellule comporte les éléments principaux suivants :

- le **noyau** contient l'information génétique de la cellule (les **gènes**), sous forme d'**ADN** (organisé en temps utile en **chromosomes**). Il est le siège de la transcription des **ARN**, qui assurent

la réplication de l'information inscrite dans l'ADN et sa transmission aux protéines à construire (voir les encadrés A, B et C **La molécule d'ADN, vecteur de l'hérédité, La réplication de**

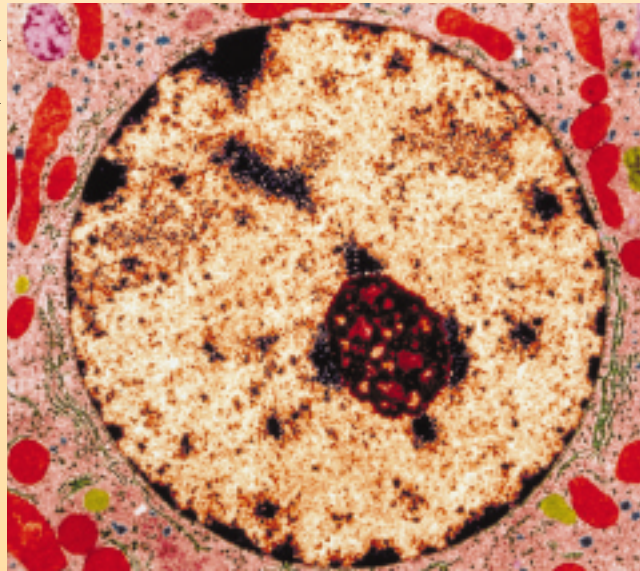
(1) Organismes vivants composés d'une ou de nombreuses cellules possédant un noyau et un cytoplasme distincts. La lignée des eucaryotes inclut toutes les formes de vie à l'exception des bactéries et de certaines algues inférieures, qui appartiennent à la lignée des **procaryotes**, et des virus.

l'ADN : une fidélité quasi parfaite et Les chromosomes, supports matériels des gènes) ;

- le **cytoplasme** est composé de divers

mitochondries, qui possèdent leur propre ADN, sont les centrales énergétiques de la cellule. Elles combinent l'oxygène avec les molécules alimentaires pour fabriquer de

l'**ATP** (adénosine triphosphate), molécule transporteuse d'énergie intervenant dans de très nombreuses étapes du métabolisme cellulaire. Le **réticulum endoplasmique** est un réseau tubulaire membranaire de transport des protéines synthétisées au niveau des **ribosomes**, grosses particules formées d'ARN et de protéines issues de la transcription de cet ARN. Les **lysosomes** sont "l'estomac" de la cellule, chargés de détruire au moyen d'enzymes des substances provenant de l'extérieur ou appartenant à la cellule elle-



Vue d'un hépatocyte (cellule du foie) montrant en particulier le noyau, un nucléole et des mitochondries (en rouge) et le réticulum endoplasmique rugueux (en vert).

éléments baignant dans une substance transparente qui renferme des filaments et des **microtubules** constituant le squelette de la cellule. Ce **cytosquelette**, fait de fibres protéiques, donne sa forme à la cellule et permet sa locomotion ;

- des microstructures exerçant des fonctions particulières et appelées **organites cellulaires** sont incluses dans le cytoplasme. L'**appareil de Golgi** concentre, trie, conditionne et excrète des productions protéiques de la cellule (**lipoprotéines, enzymes, hormones**). Les

même. Les **peroxyzomes** sont spécialisés dans la décomposition du peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) ;

- la **membrane cytoplasmique** englobe l'ensemble du cytoplasme et du noyau. Elle délimite la cellule et l'isole tout en permettant les échanges avec le milieu extérieur grâce à ses propriétés de perméabilité (à l'eau et à certaines substances qui y sont dissoutes) et à la présence de protéines servant de "pompes" ou de "canaux" pour le transfert de molécules.

Des micro-organismes à l'homme

Les **rayonnements**, qu'ils soient non ionisants comme les ultraviolets (UV) ou **ionisants**, sont depuis le début de l'évolution biologique une cause naturelle de lésions pour l'**ADN** des êtres vivants. Les dommages causés à l'**ADN** par ces agents physiques sont de nature très diverse (voir *Les dommages radio-induits des acides nucléiques*) incluant des modifications des **bases**, des cassures simple brin ou des cassures double brin...

Les **cellules** doivent impérativement traiter ces lésions pour éviter la perte d'information génétique et préserver ainsi leur survie. De fait, tant les **procaryotes** (cellules sans noyau) que les **eucaryotes** (cellules avec un noyau) présentent des systèmes élaborés de réponse aux lésions de l'**ADN**. Le premier système de ce type, le système SOS, a été décrit chez la **bactérie** *Escherichia coli* (procaryote). Il est celui qui est encore le mieux compris à nos jours. Ses deux principaux éléments sont LexA, un **répresseur de transcription** des **gènes**

induits en cas d'ADN endommagé, et RecA, une **enzyme** (co-protéase) qui devient active en cas de lésions d'ADN et qui inactive LexA, permettant la **transcription** des gènes qu'il contrôle.

Des systèmes analogues ont été découverts chez les cellules eucaryotes. Certains de leurs éléments, conservés de façon extrêmement fidèle au cours de l'évolution, se retrouvent aujourd'hui aussi bien chez les micro-organismes que chez l'homme. Il est aisément concevable que les eucaryotes simples comme les **levures** *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) ou *Schizosaccharomyces pombe* (*S. pombe*) se prêtent beaucoup plus facilement aux analyses génétiques et biochimiques que les cellules d'organismes plus organisés comme les mammifères. Les levures sont ainsi considérées comme des modèles pour l'étude de la réponse des cellules eucaryotes aux lésions d'ADN. Cet article porte essentiellement sur le système de réponse de *S. cerevisiae* et mentionne *S. pombe* et les cellules de mammifères en cas de différences importantes avec lui.

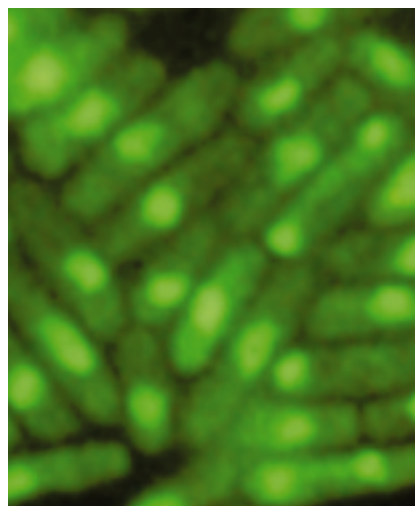
Les réponses cellulaires aux lésions de l'ADN

Deux réponses principales ont été caractérisées chez *S. cerevisiae* en cas de lésions d'ADN : l'**activation de la transcription** de gènes dont les produits sont impliqués dans la réparation de l'ADN et des blocages temporaires du cycle cellulaire (encadré E, **Le cycle cellulaire : duplication sous contrôle**). Chez les cellules animales, il existe une autre réponse, l'**apoptose**, ou mort cellulaire programmée (voir *Le suicide cellulaire*).

Le traitement des lésions de l'ADN fait intervenir plusieurs mécanismes de réparation qui procèdent par excision de **nucléotides**, par recombinaison, par photoréactivation ou par excision de bases (voir *Les gardiens du génome*). Quand les lésions apparaissent, la transcription des gènes codant certaines enzymes de ces voies est activée. Par ailleurs, l'ADN endommagé active des voies d'inhibition de la division cellulaire à des étapes bien précises du cycle que sont les phases G1, S ou G2/M (figure 1), en fonction de la position des cellules dans leur cycle au moment où se produisent

les lésions. Les mécanismes permettant ces différents arrêts de la division ont des éléments communs, notamment les senseurs protéiques qui repèrent la présence de l'ADN endommagé, mais ils diffèrent quant aux cibles inhibées au sein de la machinerie de la division cellulaire. La réponse la mieux caractérisée chez les levures au niveau du cycle cellulaire est l'arrêt en G2/M.

Les blocages du cycle cellulaire jouent un rôle très important dans la résistance des cellules aux **stress génotoxiques**. Ils interdisent la **réplication** de l'ADN et la **ségrégation** des **chromosomes** (encadré B, **La réplication de l'ADN, une fidélité quasi parfaite**) tant que les lésions ne sont pas complètement réparées. Les processus de réparation peuvent ainsi se dérouler pendant plusieurs heures jusqu'à leur terme sans être interrompus par la **mitose**. Lorsque la réparation des lésions est achevée, les cellules peuvent reprendre leur cycle sans que leur viabilité soit affectée (figure 2B). En revanche, des cellules **mutantes** incapables de bloquer leur cycle en cas d'ADN endommagé sont extrêmement sensibles aux irradiations parce qu'elles entrent en mitose avec des fragments chromosomiques qui sont mal ségrégués lors de la division (figure 2D).



Salk Institute

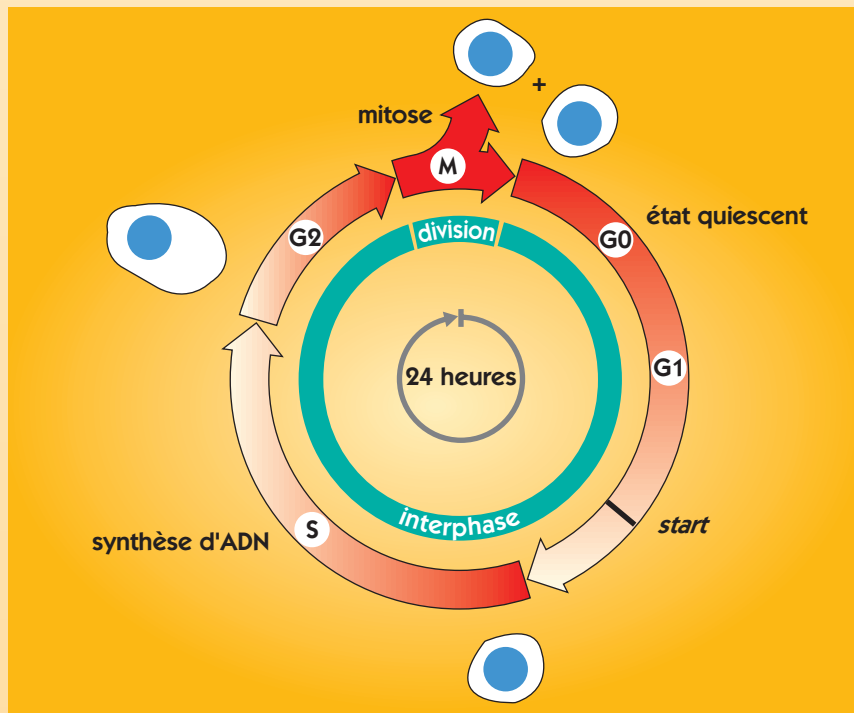


Cellules de *Schizosaccharomyces pombe* en cours de division. Cette levure est, avec *Saccharomyces cerevisiae*, un des organismes qui se prêtent le plus facilement aux analyses génétiques et biochimiques et les font considérer comme des modèles pour l'étude de la réponse des cellules eucaryotes aux lésions de l'ADN.

Le cycle cellulaire : duplication sous contrôle

La vie d'une cellule comporte plusieurs phases distinctes dont la plus importante est la **mitose**, processus de division cellulaire. Ces phases sont représentées conventionnellement sur un cercle, chaque "tour" correspondant à l'apparition de deux cellules filles identiques issues de la division de la cellule mère (schéma).

possible de rester des jours, voire des années avant de reprendre son cycle de division. Au point *Start* débute la phase, cruciale, de synthèse et de réplication de l'ADN, appelée S pour synthèse, qui aboutit au bout d'un temps variable (quelques minutes à quelques heures) à une **duplication** du stock d'ADN de la cellule, qui passe de n à $2n$. À l'issue

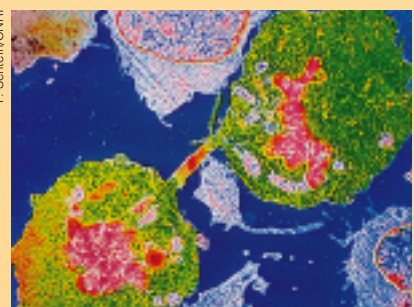
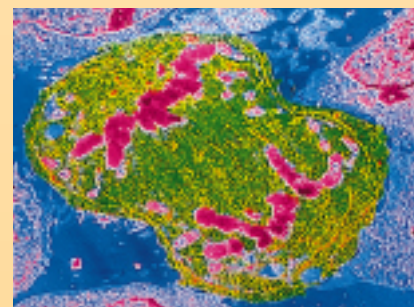
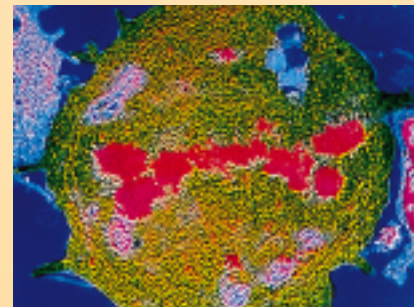
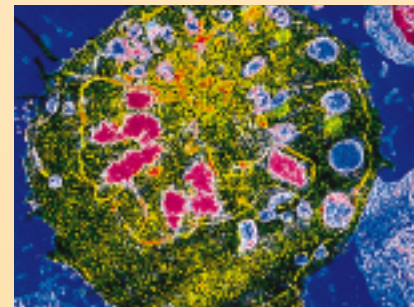
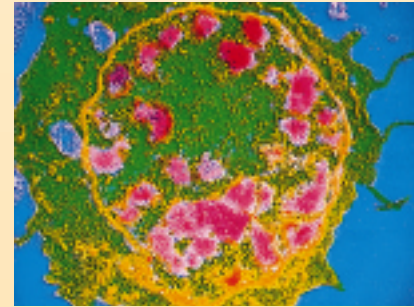


Cycle cellulaire d'une cellule eucaryote standard (d'après Biologie moléculaire de la cellule, Flammarion).

Le cycle cellulaire typique dure environ vingt-quatre heures chez les **eucaryotes** supérieurs. La vie de la cellule est "rythmée" par les phases de mitose, séparées par une phase plus longue nommée **interphase**. Cette interphase commence par une période au cours de laquelle la cellule exerce ses fonctions "ordinaires", sans production de nouvel **ADN**. Elle fabrique alors des **protéines** et les substances nécessaires à sa croissance ou aux travaux qui lui sont assignés, en utilisant de l'énergie chimique, qu'elle peut aussi temporairement stocker. L'interphase débute par une phase de présynthèse appelée G1 dont la fin marque le démarrage (*Start*) du cycle cellulaire proprement dit. À ce stade, la cellule peut entrer dans une phase de **quiescence** (G0) où il lui est

de l'étape suivante, dite de post-synthèse (G2), au cours de laquelle la cellule s'assure que la réplication de son ADN est achevée, elle peut commencer la mitose (M), processus qui se décompose en cinq étapes :

- la **prophase** est marquée par la condensation de la chromatine dispersée dans le noyau en $2n$ **chromosomes** individualisés. Chaque chromosome est constitué de deux **chromatides** sœurs reliées en un point, le **centromère**. Le **fuseau mitotique**, structure bipolaire composée de microtubules et de protéines associées, commence à se former ;
- la **prométaphase** est notamment ponctuée par la rupture de l'enveloppe du noyau ;
- la **métaphase** est caractérisée par le rassemblement des chromosomes dans



P. Sentenac/CNRS

Phases successives de la mitose d'une cellule humaine (lymphocyte) observées au microscope électronique à transmission : la prophase, la prométaphase, la métaphase, l'anaphase et la télophase.

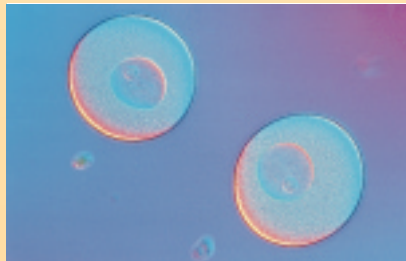
E

une zone, la “plaque équatoriale”, à égale distance des deux pôles du fuseau mitotique ;

- l'**anaphase** voit les deux stocks de chromosomes se séparer (**ségrégation**) en quelques minutes après clivage des centromères, ce qui permet à chaque chromatide de se déplacer vers un des pôles ;

- la **télophase** est marquée par l'individualisation des noyaux des deux cellules filles, une enveloppe nucléaire se reconstituant autour des chromosomes individuels qui se décondensent. La télophase est suivie par la **cytotérièse** (ou **cytocinèse**) qui mène à la séparation complète des deux nouvelles cellules.

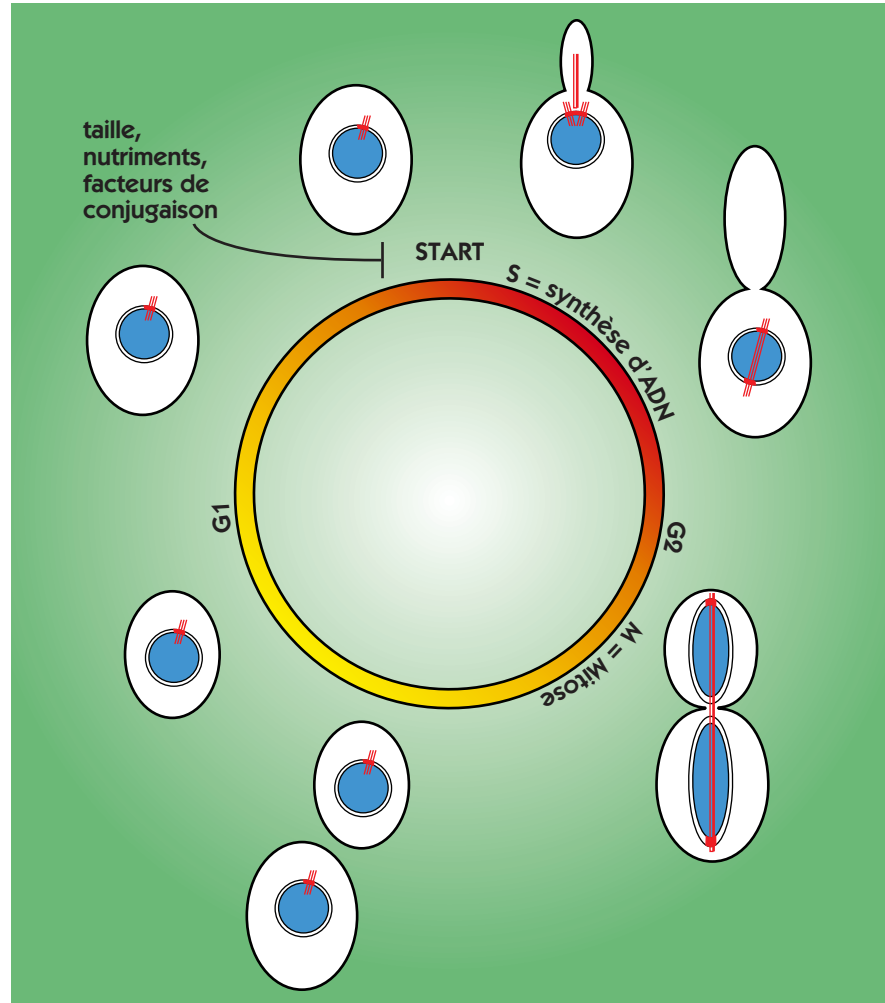
Un mode particulier de la division cellulaire intervient dans la genèse des cellules sexuelles ou **gamètes** (ovules et spermatozoïdes) qui, lors de la fécondation, apporteront chacune une moitié n des chromosomes de l'œuf. Appelé **méiose**, ce processus aboutit, par deux



Ph. Pliailly/CNRS-LBMC

Ovocytes d'un mollusque marin se préparant à la méiose.

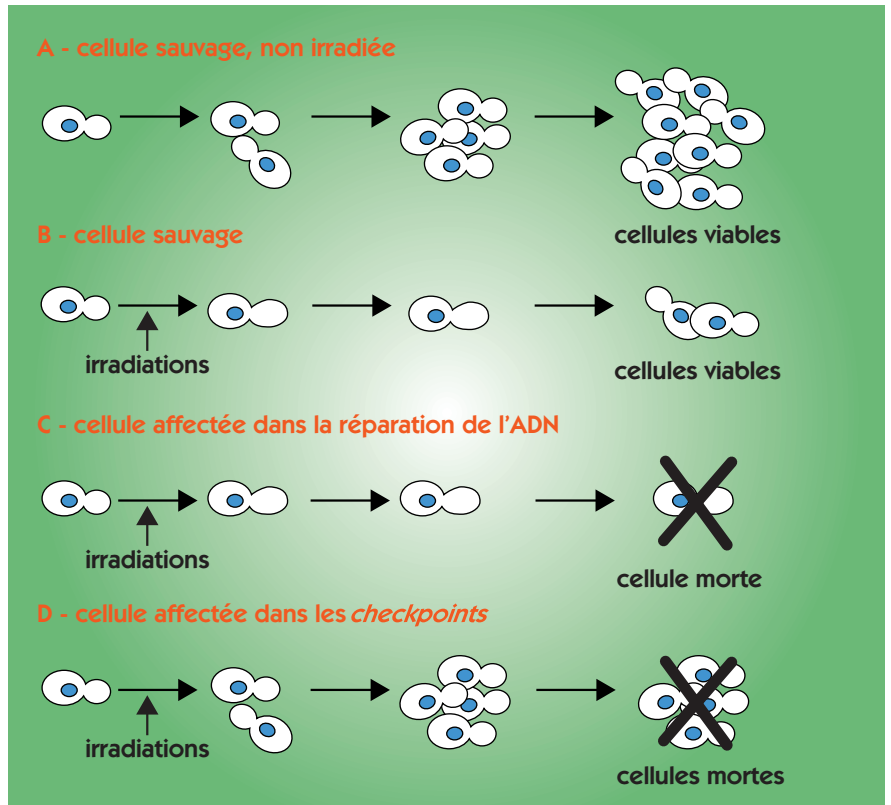
divisions au lieu d'une après la **réplication** de l'ADN, à une réduction de moitié (de $2n$ à n) du nombre des chromosomes de chaque cellule fille. Les gamètes, qui ne possèdent que la moitié du nombre de chromosomes propres à l'espèce, portent pour cette raison le qualificatif d'**haploïde**, terme opposé à **diploïde**, qui désigne une cellule comptant deux jeux de chromosomes homologues. Les cellules **somatiques**, qui constituent l'organisme, sont diploïdes et se divisent par mitose, produisant deux cellules elles-mêmes diploïdes. Seules les cellules **germinales** subissent la méiose et génèrent quatre cellules haploïdes, les gamètes.



*Figure 1. Le cycle cellulaire de *S. cerevisiae*. Les cellules passent le point Start lorsque certaines conditions sont remplies. Ce passage irréversible dans la phase S de synthèse d'ADN déclenche trois types d'événements : la réplication des chromosomes, la duplication du centre organisateur des microtubules (carrés rouges dans la membrane nucléaire) pour la mise en place du fuseau mitotique (traits rouges), et la formation du bourgeon. Lorsque la synthèse d'ADN est terminée, les cellules passent en phase G2, puis entament la mitose, les deux cellules filles se retrouvant au début de G1. Les lésions d'ADN provoquent le blocage des cellules en G1, S et G2/M.*



Figure 2. Réponses aux irradiations de cellules sauvages (B) ou mutées dans des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (C) ou dans les checkpoints (D). Après irradiation, les cellules sauvages bloquent leur cycle de division tant que les lésions ne sont pas réparées. Les cellules mutées dans des gènes de réparation détectent les lésions et arrêtent leur division. Incapables de réparer ces lésions, elles meurent néanmoins. Les cellules mutées dans les gènes de checkpoint n'arrêtent pas leur division et ségrègent leurs chromosomes sans avoir eu le temps de réparer, d'où des dommages létaux et la mort, après quelques divisions.



Les voies de contrôle du cycle cellulaire

La mise en place des réponses aux lésions de l'ADN passe par des **voies de contrôle** du cycle cellulaire, ou "checkpoints" (figure 2D). Elles permettent des arrêts du cycle pendant le temps requis pour que les cellules puissent réparer leur ADN avant la ségrégation des chromosomes. D'une manière générale, les voies de contrôle du cycle cellulaire sont des mécanismes qui subordonnent l'exécution d'un événement cellulaire donné à l'accomplissement préalable d'un autre événement. Il existe des *checkpoints* qui imposent la réplication préalable de l'ADN et une absence totale de lésions avant toute ségrégation des chromosomes, et d'autres qui bloquent la séparation des **chromatides** sœurs tant que le **fuseau mitotique** n'est pas correctement organisé. Comme nous allons le voir, les mécanismes moléculaires des *checkpoints* qui interviennent lorsque l'ADN est endommagé sont complexes.

Les mécanismes moléculaires des voies de contrôle

Les gènes impliqués dans les *checkpoints* ont été identifiés en cherchant des

mutants hypersensibles aux *stress* génotoxiques. Des analyses génétiques et biochimiques ont ensuite permis d'ordonner l'intervention de leurs produits, de telle sorte que les mécanismes moléculaires commencent à être connus de façon précise. La voie de contrôle qui provoque chez *S. cerevisiae* l'arrêt en G2/M en réponse à l'ADN endommagé est à ce jour la mieux caractérisée. Comme toute voie de transmission d'un signal, ce *checkpoint* comporte des éléments senseurs, des éléments transmetteurs et des éléments effecteurs⁽¹⁾ (figure 3).

Les senseurs donnent le signal

Les lésions de l'ADN sont soumises rapidement à différentes modifications enzymatiques, de sorte qu'il est difficile de savoir si les lésions constituent en elles-mêmes le signal perçu par le *checkpoint* ou si ce signal n'est pas constitué par les lésions modifiées par des complexes de réparation. En fait, certaines données suggèrent que, comme pour les systèmes bactériens, la présence d'ADN simple brin constituerait l'élément déclencheur. Quoi qu'il en soit, les produits de quatre gènes, *RAD9*, *RAD17*, *RAD24* et *MEC3* ont des propriétés com-

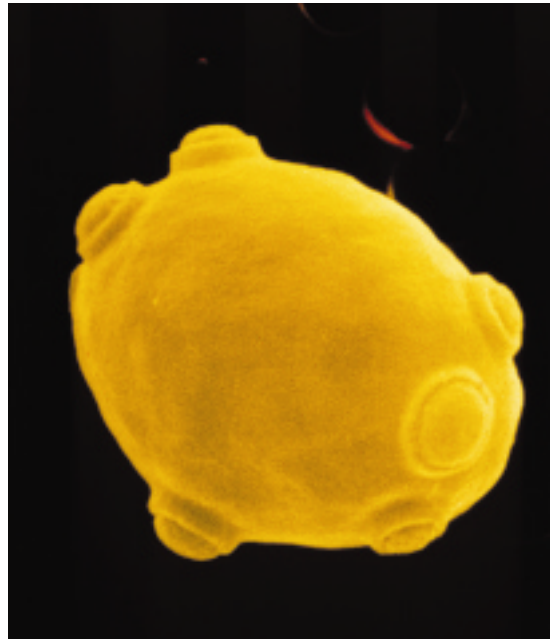
patibles avec les fonctions de senseurs ou de modificateurs de lésions. En particulier *Rad17* a une structure proche de celle des exonucléases⁽²⁾ et *Rad24* est homologue d'un facteur de réplication qui se fixe à l'ADN de la **fourche de réplication**. Ces quatre gènes sont répartis en deux groupes : *RAD9* d'un côté, *RAD17*, *RAD24* et *MEC3* de l'autre, agissant de manière parallèle et additive pour le déclenchement du *checkpoint*.

(1) Dans la suite de l'exposé, les gènes de *S. cerevisiae* sont typographiés en majuscules et italiques (*RAD53*), les mutants en minuscules et italiques (*rad53*), et les protéines correspondantes sans italiques avec une majuscule pour la première lettre (*Rad53*). Ces conventions sont différentes de celles employées pour d'autres organismes, dont *S. pombe*.

(2) Enzyme qui dégrade l'ADN à partir des extrémités.

Les éléments transmetteurs passent le message

Deux gènes s'avèrent essentiels pour la transmission du signal : *RAD53* et *MEC1*. Toutes les réponses à l'ADN endommagé, transcriptionnelles et cellulaires, dépendent des propriétés fonctionnelles de leurs produits. Mec1, bien qu'appartenant structurellement à la "super famille" des lipides **kinases**, est probablement une protéine kinase. Le gène *TEL1*, requis pour le maintien de la longueur des **télomères**, est un homologue de *MEC1* dans le génome de *S. cerevisiae*. Sa délétion n'entraîne pas d'hypersensibilité aux stress génotoxiques dans une souche **sauvage**, mais augmente la sensibilité d'une souche déjà mutée pour le gène *MEC1*. Tel1 semble donc avoir une fonction plus spécifique aux télomères, mais accessoire pour les *checkpoints*. Plusieurs homologues fonctionnels de *MEC1* et *TEL1* sont connus chez les autres eucaryotes : le gène Rad3 de *S. pombe* et les gènes humains ATM et ATR par exemple. ATM est le gène dont la mutation est responsable du syndrome *ataxia telangiectasia*. Les cellules mutées pour ce gène sont hypersensibles aux rayonnements ionisants, car elles sont incapables de bloquer leur cycle de division après irradiation, comme les mutants *mec1* de *S. cerevisiae*. Les malades atteints de ce syndrome présentent par



D. Kunkel/Phototake/CNRI

Saccharomyces cerevisiae observée au microscope électronique à balayage. Le système qui, en réponse aux lésions de l'ADN, provoque chez cette levure l'arrêt du cycle cellulaire avant la mitose est un des mieux caractérisés.



ailleurs une fréquence élevée de cancers. ATR (*ATM-related*) est un gène présentant des homologies avec ATM. Il joue un rôle dans la recombinaison **méiotique**, mais sa fonction éventuelle en réponse à l'ADN endommagé n'a pas encore été clairement identifiée. *RAD53* code une protéine kinase et son homologue humain, hCHK2, a récemment été impliqué dans le syndrome multi-cancers de Li-Fraumeni. Rad53 est une protéine kinase activée par **phosphorylation** lorsque l'ADN est endommagé. Cette phosphorylation dépend de Rad9 et de Mec1, ce qui indique que Rad53 agit en aval de ces **protéines**.

CEA/SGM



Mise en évidence de la protéine Rad53 après électrophorèse sur gel d'acrylamide. En absence de lésions de l'ADN, la protéine migre sous forme d'une seule bande. En cas de lésions déclenchées par des irradiations UV, Rad53 est phosphorylée, ce qui modifie sa mobilité électrophorétique et fait apparaître plusieurs bandes supplémentaires. (En A, Rad53 non phosphorylée, en B Rad53 phosphorylée).

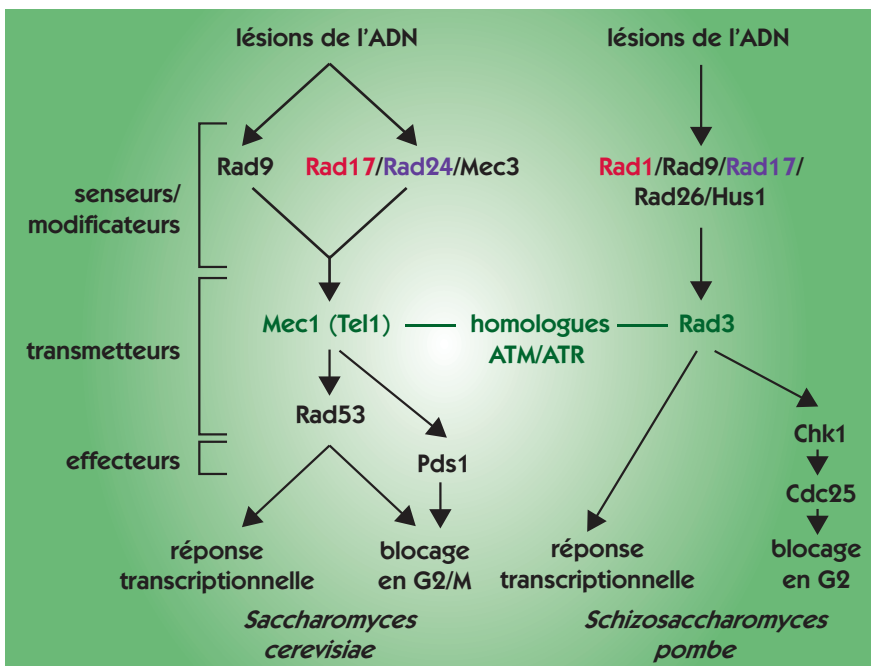


Figure 3. La voie de réponse G2/M aux lésions de l'ADN chez *S. cerevisiae* et G2 chez *S. pombe*. Les éléments des couples de gènes homologues *RAD17/Rad1*, *RAD24/Rad17*, *MEC1(TEL1)/Rad3* sont indiqués par une couleur identique.

fonctions	<i>S. cerevisiae</i>	<i>S. pombe</i>	<i>Homo sapiens</i>	caractéristiques biochimiques	
senseurs/ modificateurs	<i>RAD9</i> <i>RAD17</i> <i>RAD24</i>	Rhp9 Rad1 Rad17 Hus1 Rad9	EST ^(a) EST EST hRAD9	domaines BRCT ^(b) nucléase ^(c) probable homologie avec le facteur de réplication ^(d) C ? ?	(a) EST pour Expressed Sequence Tag (fragment d'un gène exprimé chez l'homme). (b) Les domaines BRCT sont similaires au domaine C-terminal (extrémité carboxylique - COO ⁻) de la protéine humaine BRCA1 dont la mutation est impliquée dans certains cancers du sein. (c) Les nucléases clivent les chaînes d'ADN. (d) Les facteurs de réplication interviennent avec les polymérase synthétisant l'ADN.
transmetteurs	<i>MEC1</i> <i>TEL1</i> <i>RAD53</i>	Rad3 Rad3 Cds1	ATR ATM hCHK2	protéine kinase ^(e) protéine kinase protéine kinase	(e) Les protéines kinases transfèrent des groupements phosphates sur les acides aminés de certaines protéines-cibles, ce qui régule leur activité.
effecteurs	<i>CHK1</i> <i>BMH1/2</i>	Chk1 Rad24/25	hCHK1 gène de type 14-3-3	kinase de Cdc25 protéine de type 14-3-3 ^(f)	(f) Les protéines de type 14-3-3 reconnaissent et fixent certains motifs de protéines phosphorylées.

Tableau. Quelques gènes homologues impliqués dans les checkpoints chez *S. cerevisiae*, *S. pombe* et *Homo sapiens* (les gènes de *S. pombe* et de *H. sapiens* sont typographiés selon les conventions en usage).

Cependant les mutants *rad53* sont beaucoup moins sensibles aux irradiations que les mutants *mec1*, ce qui suggère que Mec1 agit sur d'autres protéines indépendamment de Rad53.

Les effecteurs bloquent le cycle

Enfin, les effecteurs responsables de l'arrêt du cycle cellulaire en cas d'ADN endommagé ne sont pas connus avec certitude chez *S. cerevisiae*. Une cible probable est Pds1, une protéine intervenant dans l'association des chromatides sœurs pendant la mitose, et dont la mutation du gène supprime l'arrêt en G2/M après une irradiation gamma. Par contre, chez *S. pombe* et chez les mammifères, l'arrêt du cycle cellulaire en G2 en réponse à l'ADN endommagé passe par l'inhibition de la kinase dépendante des cyclines (Cdk) régissant l'entrée en mitose (3). La phosphatase Cdc25, protéine qui hydrolyse les groupements phosphates, est nécessaire à l'activation de la Cdk Cdc2. Après irradiation, la kinase Rad3 de *S. pombe* active par phosphorylation la kinase Chk1, qui phosphoryle à son tour la phosphatase Cdc25. Cette phosphorylation entraîne la séquestration de Cdc25 par les protéines de type 14-3-3, ce qui empêche l'activation de Cdc2. Le même mécanisme a été retrouvé chez la souris et chez l'homme.

La réaction des cellules eucaryotes aux lésions de l'ADN est globalement restée

très semblable chez les eucaryotes simples comme les levures et chez les eucaryotes supérieurs. Le tableau donne une liste de gènes homologues de *S. cerevisiae*, *S. pombe* et *Homo sapiens*, dont les produits interviennent dans les *checkpoints*. Il existe peu de gènes de *S. cerevisiae* ou de *S. pombe* qui ne possèdent pas un homologue humain, ce qui justifie bien l'utilisation de ces levures comme systèmes modèles, même s'il est clair que certaines voies, comme celle de l'apoptose, sont spécifiques des cellules animales, et peuvent donc difficilement être étudiées dans ces organismes.

Des voies de contrôle aux anti-cancéreux

Outre l'intérêt de connaître les réactions des cellules eucaryotes aux irradiations, l'étude des *checkpoints* de la levure peut aboutir à des applications thérapeutiques importantes, en particulier dans la lutte contre les cancers. En effet, les cellules cancéreuses présentent par essence des défauts au sein même des voies de contrôle de la division. L'inactivation de ces voies est probablement un des premiers proces-

sus à amorcer le développement d'un cancer, en permettant l'accumulation rapide de modifications génétiques nécessaires à la formation d'une tumeur. Cette caractéristique constitue aussi leur point faible, puisque l'absence de *checkpoints* rend les cellules cancéreuses plus sensibles que des cellules saines à des traitements génotoxiques. Or ces défauts de *checkpoint* sont dus à des mutations dans des gènes qui ont souvent des homologues chez *S. cerevisiae*. Des chercheurs américains mettent donc actuellement au point des programmes de criblage de médicaments anti-cancéreux fondés sur des mutants (de réparation ou de *checkpoint*) de *S. cerevisiae*, dont la sensibilité à certains composants chimiques est comparable à celle de certaines lignées cancéreuses. Les levures étant plus aisées à manipuler que des lignées cellulaires d'eucaryotes supérieurs, elles peuvent ainsi servir de "cobayes" unicellulaires pour la recherche de tels médicaments. ●

Carl Mann
et **Marie-Claude Marsolier**
Département de biologie cellulaire
et moléculaire
Direction des sciences du vivant
CEA/Saclay

(3) Les deux composants-clés du système de contrôle du cycle cellulaire sont la kinase cycline-dépendante et la cycline sans laquelle la première est inactive. Le complexe formé agit comme une protéine kinase pour déclencher les processus en aval.