

# Checkpoints du cycle cellulaire et rñse aux rayonnements ionisants

## Approche de radiobiologie fondamentale

### 1 Introduction

La radiobiologie fondamentale vise mprendre les mnismes cellulaires et molliques impliquans la rñse aux rayonnements ionisants. Ces derniers induisent principalement des lons de lADN, parmi lesquelles les cassures double brin (DSB) sont consides comme les plus lles. La survie cellulaire dnd alors de la capacitcter ces dommages, tiver les voies de signalisation appropri et ntr la progression du cycle cellulaire via des *checkpoints* spfiques [?].

### 2 Les checkpoints du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire comprend les phases G1, S, G2 et M. Les checkpoints assurent une coordination oite entre progression du cycle, rration de lADN et dsions de destin cellulaire [?].

#### 2.1 Checkpoint G1/S

Le checkpoint G1/S empe lentrñ phase S en prñce de dommages ADN. Les DSB activent les kinases ATM et ATR, qui phosphorylent et stabilisent le facteur de transcription p53. Celui-ci induit lexpression de p21<sup>Cip1/Waf1</sup>, inhibiteur des complexes Cycline E/CDK2, bloquant ainsi la rication de lADN [?].

Ce checkpoint constitue une barri majeure contre la fixation de mutations, mais il est souvent dillant dans les cellules tumorales.

#### 2.2 Checkpoint intra-S

Durant la phase S, le checkpoint intra-S contra progression des fourches de rication. Lactivation de laxe ATR–Chk1 permet de ralentir la synth dADN, de stabiliser les fourches bloqu et de prñir leffondrement ricatif, source majeure de DSB secondaires [?].

#### 2.3 Checkpoint G2/M

Le checkpoint G2/M empe lentrñ mitose tant que lADN nest pas intalement rrl repose sur linhibition du complexe Cycline B/CDK1 par Chk1 et Chk2 via linactivation de Cdc25 [?]. Ce checkpoint est central en radiobiologie, car les cellules en G2/M sont parmi les plus radiosensibles.

### 3 Sch des checkpoints du cycle cellulaire

### 4 Checkpoints et rñse aux rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants activent principalement les voies ATM/ATR en rñse aux DSB et au stress ricatif. Lefficacit cette signalisation conditionne la survie cellulaire, la rration fid de lADN ou linduction de la mort cellulaire [?].

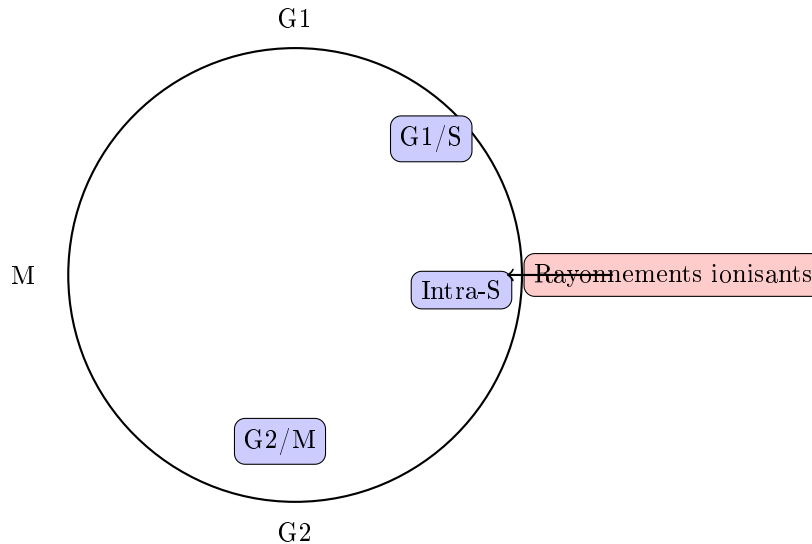


FIGURE 1 – Cycle cellulaire, checkpoints majeurs et points d'action des rayonnements ionisants.

faibles doses, l'activation des checkpoints peut être partielle, notamment pour le checkpoint G2/M, contribuant à des réponses non linéaires telles que l'hypersensibilité aux faibles doses. À doses plus élevées, l'activation robuste des checkpoints favorise la réparation ou l'élimination des cellules gravement endommagées, participant à la radioresistance induite.

## 5 Impact de la mutation de *p53*

La protéine p53 est un régulateur central de la réponse aux dommages de l'ADN. Sa mutation, fréquente dans les cellules cancéreuses, entraîne :

- une perte du checkpoint G1/S ;
- une accumulation de l'ADN endommagé conduisant à une accrue au checkpoint G2/M ;
- une mort cellulaire souvent différée, par catastrophe mitotique.

En radiobiologie fondamentale, les cellules p53 mutées constituent un modèle clé pour l'instabilité génomique, la tolérance aux dommages et les mécanismes alternatifs de mort cellulaire induite par irradiation [?].

## 6 Conclusion

Les checkpoints du cycle cellulaire représentent un pilier de contrôle essentiel de la réponse aux rayonnements ionisants. Leur intégrité conditionne la radiosensibilité, la stabilité génomique et le devenir cellulaire. L'étude de ces mécanismes en radiobiologie fondamentale est indispensable pour comprendre les réponses cellulaires complexes à l'irradiation et pour identifier de nouvelles cibles de radiosensibilisation.

## Références

- [1] E. J. Hall and A. J. Giaccia. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins, 7th edition, 2012.
- [2] D. O. Morgan. The cell cycle : principles of control. *New Science Press*, 2007.
- [3] M. B. Kastan et al. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45. *Cell*, 71 :587–597, 1992.

- [4] A. Ciccia and S. J. Elledge. The DNA damage response : making it safe to play with knives. *Molecular Cell*, 40 :179–204, 2010.
- [5] M. J. OConnell, N. Cimprich. G2 damage checkpoints : what is the turn-on? *Journal of Cell Science*, 120 :1–6, 2007.
- [6] S. P. Jackson and J. Bartek. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461 :1071–1078, 2009.
- [7] K. H. Vousden and D. P. Lane. p53 in health and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8 :275–283, 2007.