

# Le checkpoint G2/M et l'hyper-radiosensibilité aux faibles doses

Rôle critique de la protéine ATM

## Résumé

Ce document explique de manière simplifiée comment le checkpoint précoce G2/M, dépendant de la protéine ATM (*Ataxia Telangiectasia Mutated*), est critique pour la survie des cellules irradiées à faibles doses durant la phase G2. Des illustrations réalisées en TikZ accompagnent les explications pour faciliter la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le phénomène d'hyper-radiosensibilité (HRS).

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Principe général</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Le cycle cellulaire et la phase G2</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Détection des dommages par ATM</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>La cascade de signalisation</b>	<b>5</b>
<b>5</b>	<b>Le problème aux faibles doses : le seuil d'activation d'ATM</b>	<b>6</b>
<b>6</b>	<b>Mécanisme détaillé de l'hyper-radiosensibilité</b>	<b>7</b>
<b>7</b>	<b>Analogie : le système d'alarme incendie</b>	<b>8</b>
<b>8</b>	<b>Schéma récapitulatif</b>	<b>9</b>
<b>9</b>	<b>Conclusion</b>	<b>10</b>

# 1 Principe général

Le checkpoint G2/M peut être comparé à un **contrôle qualité** avant la division cellulaire. Son rôle est de vérifier que l'ADN est intact avant d'autoriser la cellule à entrer en mitose.

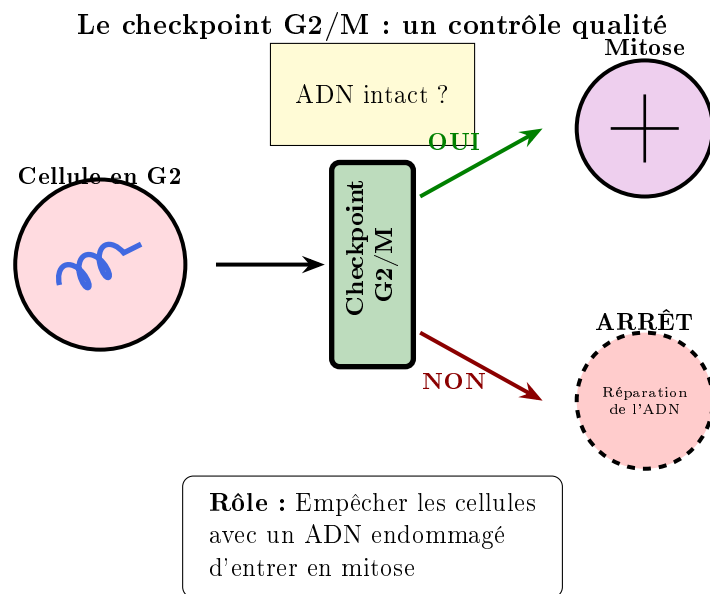


Figure 1: Le checkpoint G2/M agit comme un contrôle qualité vérifiant l'intégrité de l'ADN avant la division cellulaire.

## 2 Le cycle cellulaire et la phase G2

Le cycle cellulaire comprend quatre phases principales. La phase G2 est la période de préparation finale avant la mitose, où la cellule vérifie que son ADN est correctement répliqué et intact.

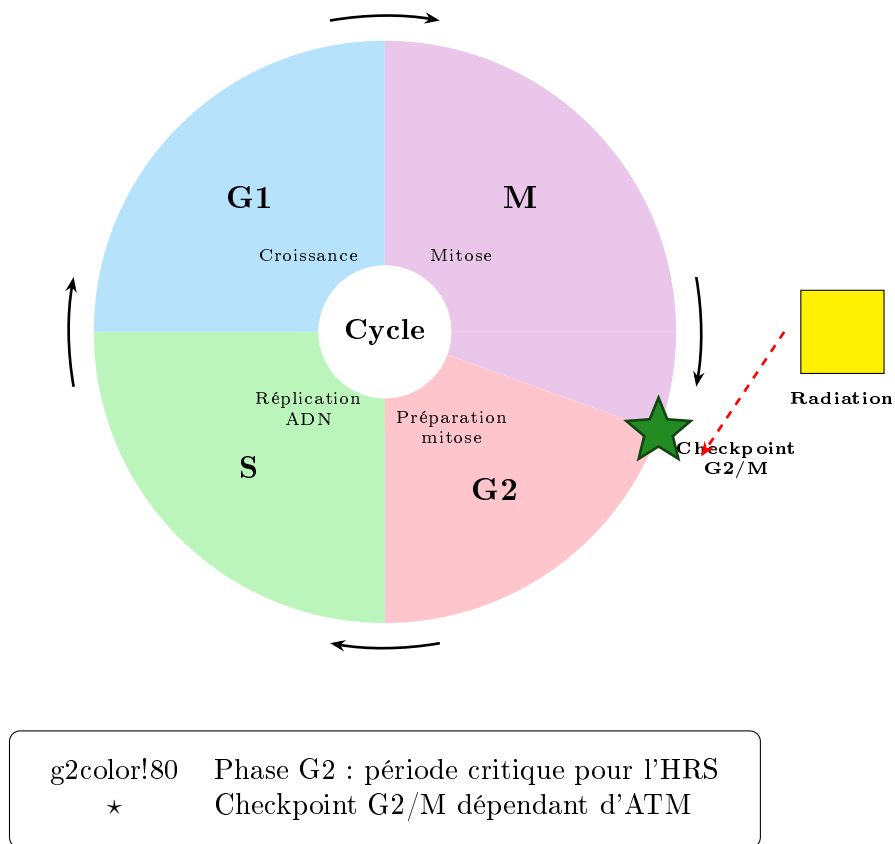


Figure 2: Le cycle cellulaire avec ses quatre phases. La phase G2 et le checkpoint G2/M sont les éléments clés du phénomène d'hyper-radiosensibilité.

### 3 Détection des dommages par ATM

Lorsqu'une cellule en phase G2 reçoit des radiations ionisantes, des cassures double-brin (DSB) apparaissent dans l'ADN. La protéine ATM agit comme un **détecteur** : elle reconnaît ces cassures et s'active par autophosphorylation.

#### Détection des cassures double-brin par ATM

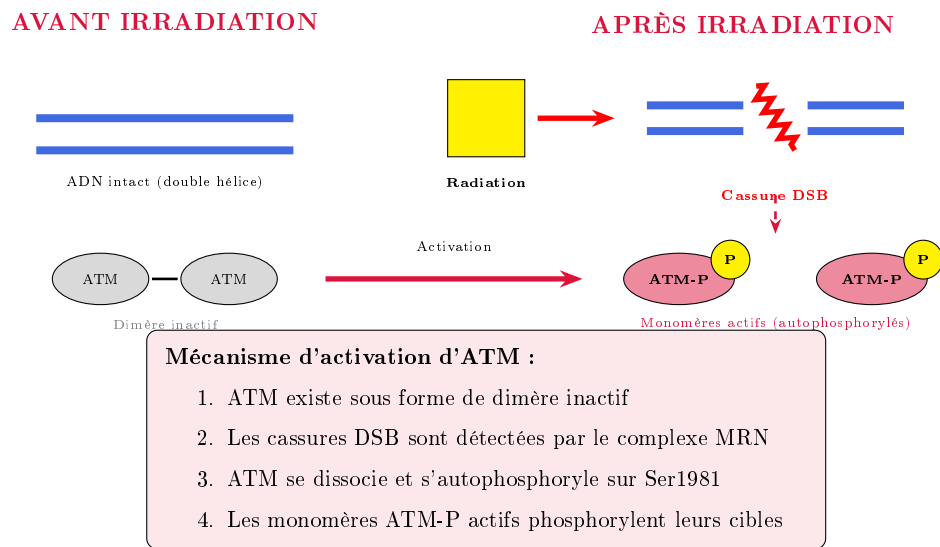


Figure 3: Mécanisme de détection des cassures double-brin de l'ADN par la protéine ATM. L'autophosphorylation d'ATM sur la sérine 1981 marque son activation.

## 4 La cascade de signalisation

Une fois activée, ATM déclenche une cascade de phosphorylations qui aboutit au blocage du complexe CDK1/Cycline B, le "moteur" de l'entrée en mitose.

### Cascade de signalisation du checkpoint G2/M

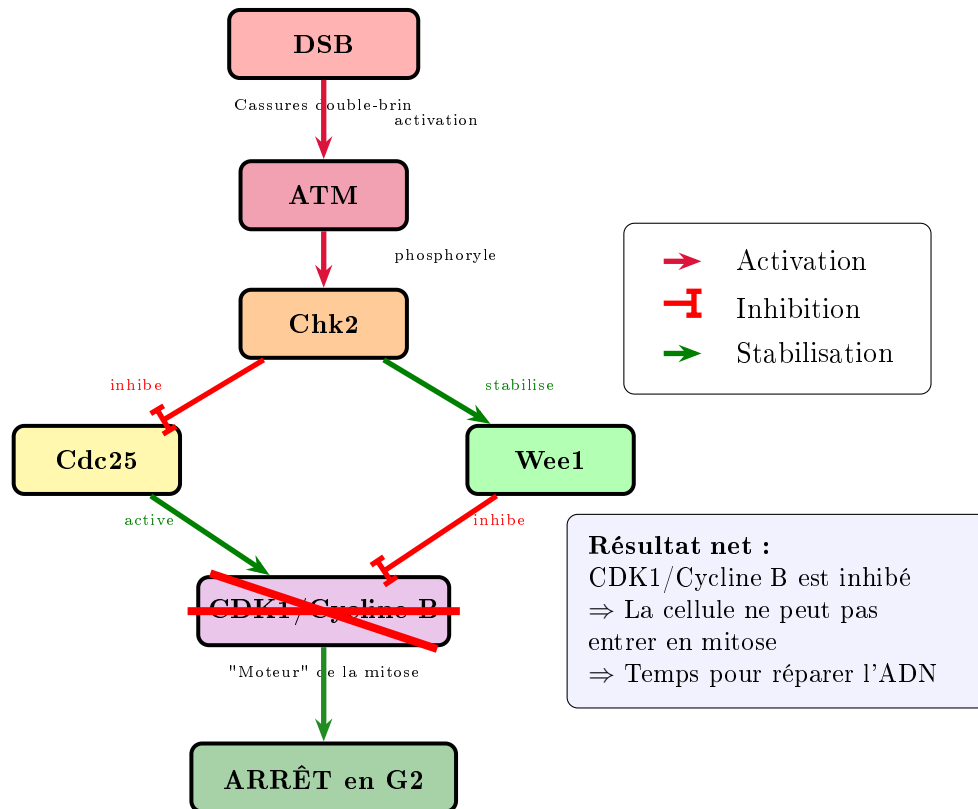


Figure 4: Cascade de signalisation déclenchée par ATM. La double action sur Cdc25 (inhibition) et Wee1 (stabilisation) assure un blocage efficace de CDK1/Cycline B.

## 5 Le problème aux faibles doses : le seuil d'activation d'ATM

Voici le point critique : **ATM a besoin d'un seuil minimum de dommages pour s'activer efficacement**. C'est ce seuil qui explique l'hyper-radiosensibilité aux faibles doses.

### Le seuil d'activation d'ATM

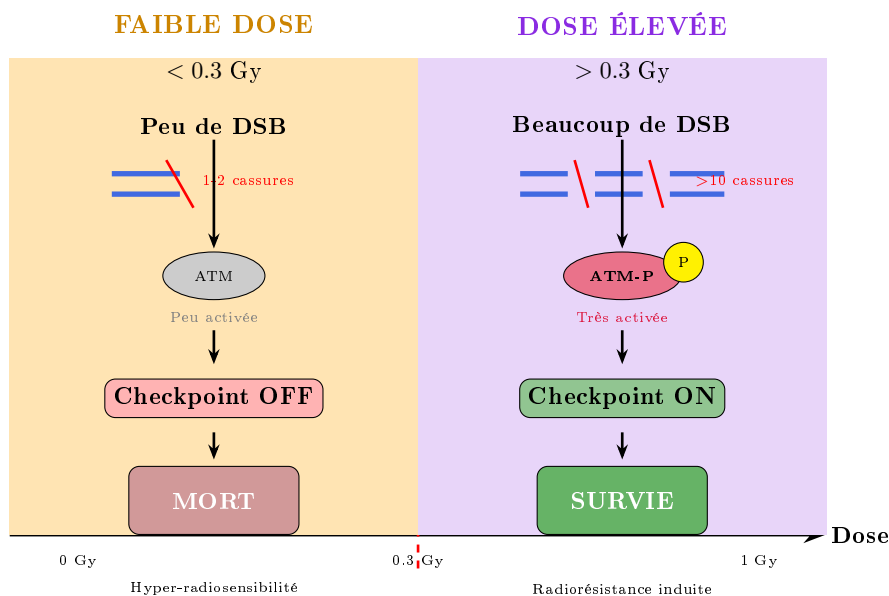


Figure 5: Comparaison de la réponse cellulaire aux faibles et fortes doses. Le seuil d'activation d'ATM ( $D_c \approx 0.2 - 0.5$  Gy) détermine si le checkpoint sera activé ou non.

Table 1: Comparaison des réponses cellulaires selon la dose

Paramètre	Faible dose ( $< D_c$ )	Dose élevée ( $> D_c$ )
Nombre de DSB	Faible (1-5)	Élevé ( $> 10$ )
Activation ATM	Faible/Absente	Forte
Checkpoint G2/M	Non activé	Activé
Devenir cellulaire	Mitose avec ADN cassé	Arrêt et réparation
Résultat	<b>MORT (HRS)</b>	<b>SURVIE (IRR)</b>

## 6 Mécanisme détaillé de l'hyper-radiosensibilité

Pourquoi les cellules meurent aux faibles doses ?

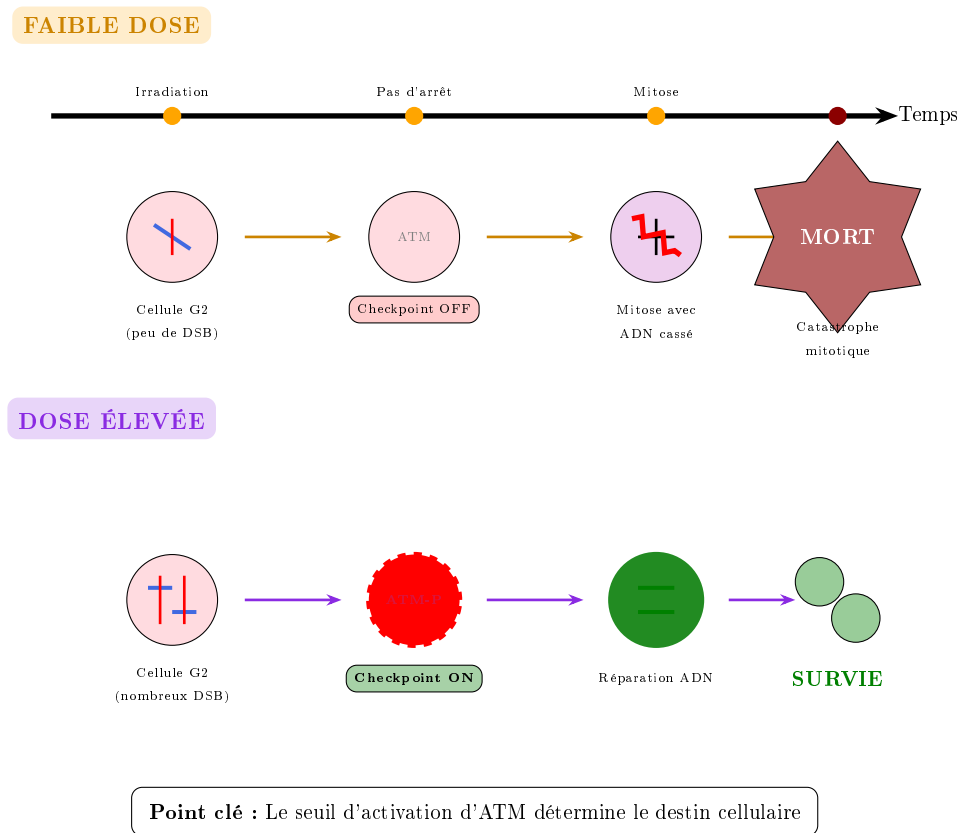


Figure 6: Comparaison des destins cellulaires aux faibles doses (haut, HRS) et aux doses plus élevées (bas, IRR). Le checkpoint G2/M non activé aux faibles doses conduit à la catastrophe mitotique.

## 7 Analogie : le système d'alarme incendie

Pour bien comprendre le phénomène, imaginons un **système d'alarme incendie** réglé pour ne se déclencher qu'à partir d'une certaine quantité de fumée.

### Analogie : Le système d'alarme incendie

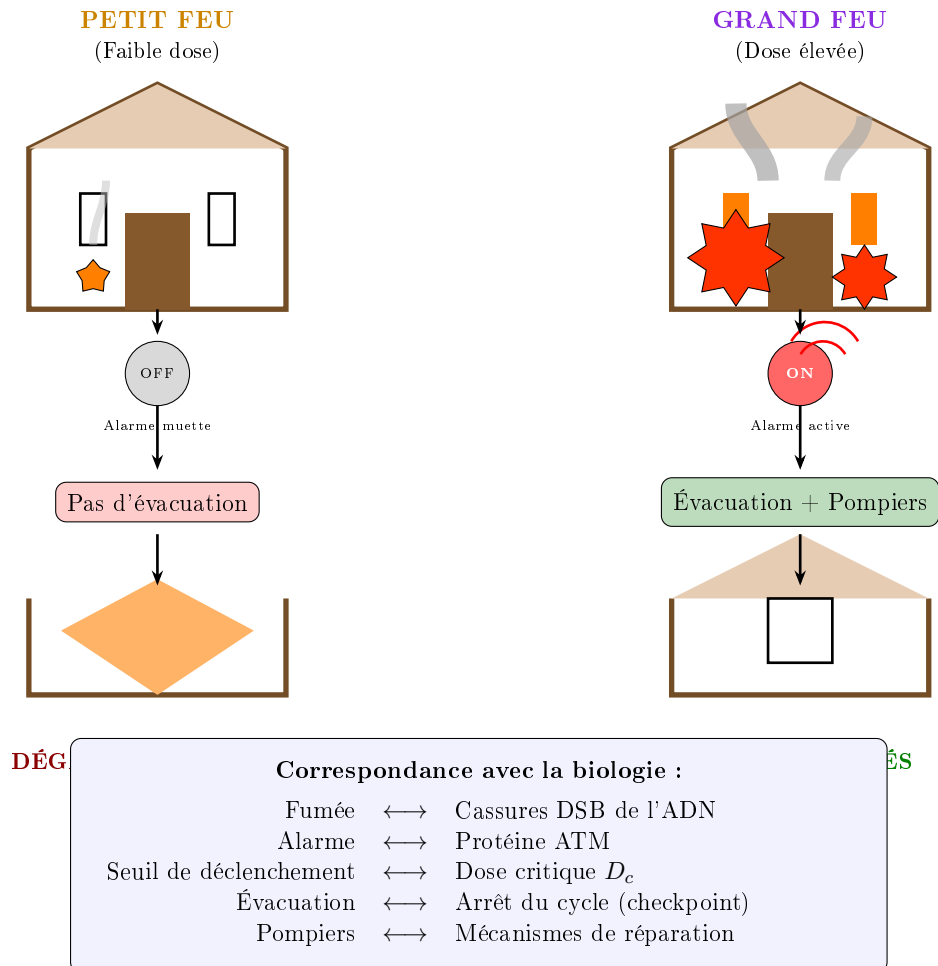


Figure 7: Analogie entre le système d'alarme incendie et le checkpoint G2/M. Le seuil de déclenchement de l'alarme correspond à la dose critique  $D_c$  d'activation d'ATM.

## 8 Schéma récapitulatif

### SCHÉMA RÉCAPITULATIF : HRS et checkpoint G2/M

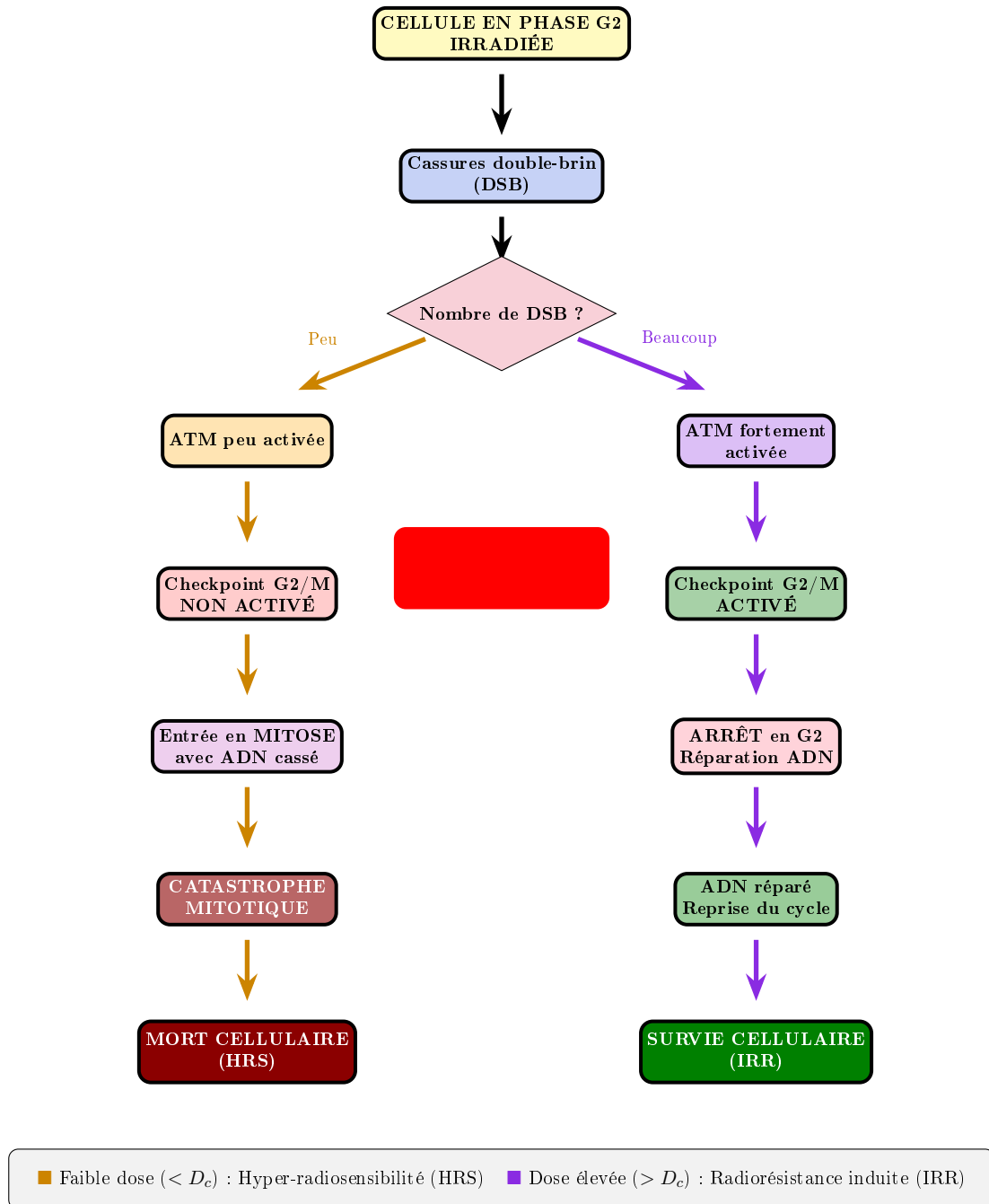


Figure 8: Schéma récapitulatif du rôle du checkpoint G2/M dépendant d'ATM dans le phénomène d'hyper-radiosensibilité. La dose critique  $D_c$  détermine si le checkpoint est activé ou non.

## 9 Conclusion

Le checkpoint G2/M dépendant d'ATM joue un rôle central dans le phénomène d'hyper-radiosensibilité aux faibles doses :

1. **ATM agit comme un senseur** des dommages à l'ADN, mais nécessite un seuil minimum de cassures pour s'activer efficacement.
2. **Aux faibles doses** ( $< D_c \approx 0.2 - 0.5$  Gy), le nombre de cassures est insuffisant pour activer pleinement ATM et le checkpoint G2/M.
3. **Sans arrêt du cycle**, les cellules endommagées entrent en mitose avec des cassures non réparées, conduisant à la catastrophe mitotique et à la mort cellulaire.
4. **Aux doses plus élevées**, ATM est activée, le checkpoint bloque les cellules en G2, permettant la réparation de l'ADN avant la mitose.
5. Ce mécanisme explique le **paradoxe apparent** où les cellules survivent mieux à des doses modérées qu'à de très faibles doses.

## Références

- [1] Marples B, Wouters BG, Collis SJ, Chalmers AJ, Joiner MC. *Low-dose hyper-radiosensitivity: a consequence of ineffective cell cycle arrest of radiation-damaged G2-phase cells*. Radiat Res. 2004;161(3):247-255.
- [2] Krueger SA, Wilson GD, Piasentin E, Joiner MC, Marples B. *The effects of G2-phase enrichment and checkpoint abrogation on low-dose hyper-radiosensitivity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(5):1509-1517.
- [3] Fernet M, Mégnin-Chanet F, Hall J, Favaudon V. *Control of the G2/M checkpoints after exposure to low doses of ionising radiation: implications for hyper-radiosensitivity*. DNA Repair. 2010;9(1):48-57.
- [4] Bakkenist CJ, Kastan MB. *DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation*. Nature. 2003;421(6922):499-506.
- [5] Xu B, Kim ST, Lim DS, Kastan MB. *Two molecularly distinct G2/M checkpoints are induced by ionizing irradiation*. Mol Cell Biol. 2002;22(4):1049-1059.