

Le cycle cellulaire et ses cibles : inhibition des CDK

Cell cycle and molecular targets: CDK inhibition

Philippe Carassou¹, Laurent Meijer², Sylvestre Le Moulec³, Jean Aoun¹, Leila Bengrine-Lefèvre⁴

¹ HIA Legouest, service de médecine interne, BP 90001, 57077 Metz Cedex 3, France

² CNRS, groupe cycle cellulaire, station biologique, BP 74, 29682 Roscoff Cedex, France

³ HIA Val-de-Grâce, oncologie médicale, 75230 Paris Cedex 05, France

⁴ Hôpital Saint-Antoine, oncologie médicale, 75571 Paris Cedex 12, France

<leila.bengrine-lefevre@sat.aphp.fr>

Article reçu le 15 septembre
2010.

accepté le 15 mai 2011

Tirés à part : L.
Bengrine-Lefèvre

Pour citer cet article : Carassou P, Meijer L, Le Moulec S, Aoun J, Bengrine-Lefèvre L. Le cycle cellulaire et ses cibles : inhibition des CDK. *Bull Cancer* 2012 ; 99 : 163-71.
doi : 10.1684/bdc.2011.1383.

Résumé. La phosphorylation des protéines est une modification post-traductionnelle fondamentale régulant un très grand nombre de processus cellulaires primordiaux pour la vie de la cellule (différenciation, division, prolifération, apoptose). Le cycle cellulaire, comprend une succession d'étapes conduisant à la naissance de deux cellules filles à partir d'une cellule mère. L'entrée des cellules dans les phases du cycle ainsi que la succession de ces différentes étapes sont finement contrôlées par de nombreuses protéines. Les kinases cycline-dépendantes sont à l'origine de phosphorylation permettant l'activation de ces protéines. Elles constituent de multiples cibles thérapeutiques potentielles en particulier en cancérologie. ▲

Abstract. Protein phosphorylation is a fundamental post-translational modification. It regulates a large number of critical cellular processes (differentiation, division, proliferation, apoptosis). Cell division is a process including a series of phases by which a parent cell divides into two daughter cells. The cells enter these stages then progress within the cell division under an accurate control by many proteins. These proteins are activated by phosphorylation. Cyclin-dependent kinases are responsible for this phosphorylation and therefore represent potential therapeutic targets especially in oncology. ▲

Mots clés: cycle cellulaire, kinase cycline-dépendante, roscovitine, indirubine, mérioline, anticancéreux

Key words: cell cycle, cyclin-dependent kinases, roscovitine, indirubin, meriolin, antitumor activity

Introduction

La division cellulaire est le processus fondamental par lequel une cellule mère donne deux cellules filles identiques entre elles et à la cellule dont elles dérivent. Ce mécanisme extrêmement complexe est régulé par un grand nombre de protéines intervenant très transitoirement et dans un ordre défini, permettant ainsi la succession précise des différentes étapes du cycle cellulaire. Les kinases cycline-dépendantes (CDK pour *cyclin-dependent kinases*) sont à l'origine de phosphorylation permettant l'activation de ces protéines. La recherche d'inhibiteurs de ces protéines kinases est en plein essor avec des bénéfices thérapeutiques attendus dans de très nombreux domaines et en particulier en oncologie [1]. Parmi ces inhibiteurs, la

roscovitine, les dérivés de l'indirubine et de la mérioline, issus d'invertébrés marins, ont des propriétés antiprolifératives ciblant de multiples voies du cycle cellulaire.

La phosphorylation des protéines

La phosphorylation réversible des protéines par les protéines kinases a été découverte dans les années 1950 par Edwin G. Krebs et Edmond H. Fischer récompensés en 1992 du prix Nobel de médecine. Elle consiste en l'estérification de la chaîne latérale de la sérine, de la thréonine ou de la tyrosine (chez les eucaryotes), par addition d'un ou plusieurs groupement(s) phosphate.

Cette modification post-traductionnelle intervient dans un très grand nombre de processus cellulaires fondamentaux et variés (du métabolisme à l'apoptose) par le biais de cascades de signalisation.

Elle induit des modifications fonctionnelles de la protéine cible : amplification ou l'inhibition d'une activité enzymatique, changement de localisation intracellulaire, changement de structure permettant l'association avec d'autres protéines (figure 1).

Les familles de protéines kinases

Elles constituent l'une des plus importantes superfamilles de protéines puisqu'elles représentent environ 1,7 % des 30 000 gènes de l'homme. Parmi les kinases, 518 kinases sont répertoriées et classées en groupe, famille, sous-familles à partir des homologies de séquence et de structure de leur domaine catalytique, très conservé entre les espèces [2].

Parmi elles, certaines kinases comme la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3) font l'objet d'importantes voies de développement [3]. La GSK-3 est codée par deux gènes *GSK-3 α* and *GSK-3 β* conduisant aux deux sérines kinases du même nom, particulièrement exprimées dans les cellules au repos, modulant les voies du métabolisme, de croissance et de différenciation neuronale ou la mort cellulaire. Elle intervient notamment dans le métabolisme du glycogène, le développement cardiaque, l'homéostasie des cellules souches, la maladie d'Alzheimer, les pathologies du rythme circadien. Les signaux extracellulaires (hormones, facteurs de croissances) conduisent à l'inactivation de cette kinase [4].

Les kinases cycline-dépendantes

L'identification de ces kinases de petites tailles (34-40 kDA) à activité sérine/thréonine kinase a été une

découverte majeure. Elle a valu en 2001 le prix Nobel de physiologie et médecine à Leland Hartwell du Fred Hutchinson Cancer Research Center à Seattle (États-Unis), Paul Nurse et Tim Hunt, de l'Imperial Cancer Research Fund de Londres (Angleterre) [5]. Ces protéines kinases jouent en effet un rôle essentiel dans le déclenchement, le contrôle et la succession harmonieuse des différentes phases du cycle. Leur activation passe par la liaison à une sous-unité régulatrice appelée cycline, dont il existe plusieurs types.

Structure et fonctionnement des kinases cycline-dépendantes

Les CDK ont un domaine catalytique organisé en 11 sous-domaines très conservés [6]. La poche liant l'ATP est située entre le « petit » lobe N terminal constitué principalement de feuillets bêta plissés et un « grand » lobe carboxy terminal principalement constitué d'hélices alpha. Les CDK phosphorylent leurs protéines substrats sur des résidus sérine ou thréonine reconnus spécifiquement par la séquence de quelques acides aminés en amont et en aval du site phospho-accepteur. Lors du processus de phosphorylation, l'ATP s'adapte dans la fente entre les lobes. La liaison avec la protéine substrat entraîne des modifications conformationnelles de la kinase qui permettront le transfert du phosphate de l'ATP sur l'oxygène d'un groupement hydroxyle de la protéine substrat.

Initialement identifiées pour leur rôle dans le cycle cellulaire, les membres de la famille des CDK sont impliqués dans de nombreux autres processus cellulaires. On compte chez l'homme 11 gènes codant pour des CDK, neuf gènes codant pour des « *CDK-like* » et 25 gènes codant pour des cyclines [7]. Si certaines CDK sont directement impliquées dans le contrôle du cycle (CDK 1, 2, 4, 6), d'autres comme CDK 7 ont un rôle indirect en activant par phosphorylation d'autres CDK. Les CDK font aussi partie de la machinerie qui contrôle la transcription des gènes, parfois impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire : CDK 8-cycline C et CDK 9-cycline T régulent l'ARN polymérase II en phosphorylant le domaine C terminal de sa grosse sous-unité et CDK 9 lie les cyclines T et K pour former le facteur de transcription P-TEFb. Enfin CDK 5 est impliquée dans le contrôle de la différenciation des cellules nerveuses par son activation par deux protéines sans cycline-box p35 et p39 [8].

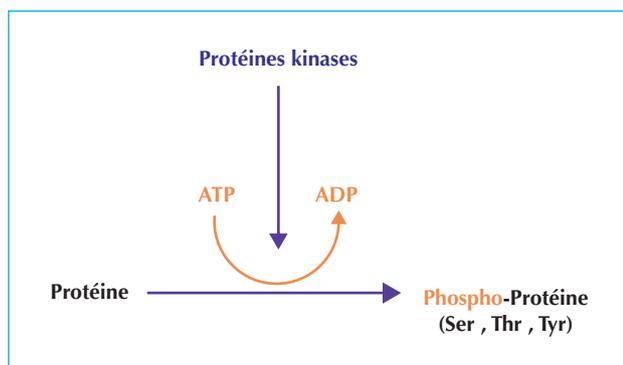


Figure 1. La réaction de phosphorylation.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3979083>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3979083>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)