

Q.47

REGULATION DE LA PROLIFERATION CELLULAIRE

Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI

PLAN

GENERALITES

PROTEINES REGULATRICES DU CYCLE CELLULAIRE

I- Les protéines CDK

II- Les cyclines

III- Les protéines inhibitrices CKI

MECANISMES DE CONTROLE:

I- Contrôle du point R

II- Contrôle du point G2

III- Contrôle de la métaphase

IV- Rétrocontrôle du cycle cellulaire :

A- La protéine p53

B- La protéine p21

C- La protéine p16

INTERET DE LA QUESTION

CONCLUSION

REGULATION DE LA PROLIFERATION CELLULAIRE

Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI

GENERALITES :

- Pour produire et maintenir l'organisation complexe d'un organisme ; les composants cellulaires doivent obéir à des contrôles stricts qui limitent leur prolifération. Donc les cellules ne sont pas en permanente division ; mais il existe des moments où elles sont en état de repos ; ce qui leur permet d'exercer leurs fonctions spécialisées. Ce contrôle agit à des points précis appelés points de contrôle dont on connaît 3 :

- Point G1 (pt R de restriction ou pt de départ) : qui à la cellule de poursuivre son évolution si la période de multiplication est achevée et si l'environnement est favorable.
- Point G2 : contrôle la phase G2 avant son entrée dans la phase M.
- Point M : pt de contrôle de la métaphase.

LES PROTEINES REGULATRICES DU CYCLE CELLULAIRE:

- Le franchissement des pts de contrôle dépend de l'interaction de plusieurs familles de protéines :

I- Les protéines CDK :

- Appartiennent à une famille d'enzymes qui catalyse les réactions nécessaires pour que la cellule puisse parcourir son cycle complètement. Une protéine CDK que si elle forme un complexe avec une cycline ; ce complexe est régulé positivement par la concentration en cyclines et par 1 phosphorylation induite par CAK (cdk activating kinase).

II- Les cyclines :

- Leur principal rôle est d'activer les protéines cdk en formant des complexes avec elles ; il y en a 8 : A, B, C, D, E, F, G, H dont chacune possède 1 mode unique d'expression au cours du cycle. Leur expression est ainsi cyclique c'est-à-dire une cycline déterminée n'existe pas pendant toute la durée du cycle : par exemple ; les cyclines D sont synthétisées au début de la phase G1 et se lient avec des cdk4 et cdk6 ; en formant des complexes intervenant dans la progression au cours de la phase G1.

- Les complexes : cyclines E/cdk2 jouent 1 rôle dans la transition G1/S et dans le déroulement de la phase S.

- Les cyclines A et B s'associent à cdk2 et participent à la transition G2/M.

III- Les protéines inhibitrices cki :

- Selon leur action ; on trouve 2 catégories :

- Les membres de la famille (p21 ; p27 et p57) inhibent les complexes cyclines /cdk en se liant à eux.
- Par contre ; les membres de la famille (p16 ; p15 ; p18 et p19) entrent en compétition avec les cyclines pour la liaison aux cdk.

IV- Mécanismes de contrôle :

A- Le contrôle du pt R : ce pt est contrôlé par 1 protéine Rb ; E2F et par des complexes cyclines D-cdk ou cyclines E- cdk. RCG.

1-La protéine R b (rétinoblastoma protein) :

- C'est une phosphoprotéine nucléaire ; désignée par le sigle car l'absence ou la mutation du gène de cette protéine est à l'origine du rétinoblastome.

2- Le complexe E2F-pRb :

- La protéine E2F induit la phase S ; la protéine Rb non phosphorylée arrête la multiplication cellulaire en formant 1 complexe avec E2F.

3- Le rôle des cyclines D et E :

- Les complexes cycline D-cdk et E- cdk2 agissent sur le complexe Rb- E2F en phosphorylant pRb. la pRb inactivée libère E2F qui peut alors induire le gène cible nécessaire à la phosphorylation en phase.

4- La pRb et cancer :

- L'inhibition de pRb est cancérogène ; les protéines oncogènes des virus oncogènes (comme HPV) se fixent sur pRb et la séquestrent ; E2F ainsi libéré est actif avec surexpression de la cycline D qui conduit à la prolifération anarchique des cellules.

B- Contrôle du pt G2 :

- Il faut que la totalité de l'ADN soit répliqué ; que l'environnement soit favorable ; que la taille de la cellule soit suffisante pour que le point G2 accorde l'autorisation à la cellule de passer en phase M.

1- Le MPF (facteur promoteur de la mitose) :

- Se forme à partir d'un complexe entre cdc2 et la cycline B ; il contrôle la transition entre la phase G2 et la phase de division cellulaire ; et il est responsable de la dissociation de l'enveloppe nucléaire par phosphorylation de l'amine et la catalyse du fuseau mitotique.

2- APC (complexe promoteur de l'anaphase) :

- Contrôle la dégradation de la cycline B au cours de l'anaphase ; mais au cours de la métaphase, il détruit aussi les protéines qui régulent la cohésion des chromatides sœurs.
- Il intervient aussi en phase G2 ; pour empêcher les cellules d'entrer à nouveau en phase S sans effectuer leur mitose.

C- Contrôle de la métaphase : (contrôle du pt M)

- Ou appelé aussi pt de contrôle de l'assemblage du fuseau ; il permet à la cellule de poursuivre la division si les chromosomes st parfaitement alignés. Ce st les kinétochore qui régulent ce pt de contrôle en évaluant la tension des microtubules kinétochoriens.

- Un épitope (site antigénique) phosphorylé est porté par les kinétochores du chromosome au cours de la mitose ; il peut être détecté par immunofluorescence. Cet épitope intervient dans la régulation des mouvements chromosomiques et dans la progression du cycle cellulaire ; donc il pourrait partir du pt de contrôle (grâce auquel l'anaphase est inhibée) jusqu'à ce que l'alignement complet métaphasique soit achevé.

D- Rétrocontrôle du cycle cellulaire :

- Il existe des protéines qui contrôlent à posteriori le cycle cellulaire ; càd après la production de la cellule : ce rétrocontrôle déclenche la mort de la cellule par apoptose en cas de dysfonctionnement du cycle.

1- La protéine p53 :

- Elle régule la plupart des types cellulaires et s'exprime dans les cellules soumises à un stress et dont l'ADN est endommagé.

- Elle stoppe le cycle cellulaire en phase G1 pour permettre la réparation de l'ADN avant la phase S ; ou bien elle induit l'apoptose de la cellule endommagée en se fixant sur une séquence SST (spécific sequence transactivation) de l'ADN ; et en activant des gènes impliqués dans le

déclenchement de l'apoptose ou dans l'arrêt du cycle cellulaire.

- ✚ Remarque : les mutations du gène codant pour la p53 prédisposent aux cancers de poumon et de sein.

2- La protéine p21 :

- La protéine ckI p21 = médiateur de l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ; induit par la p53 en réponse à des lésions de l'ADN.

- La p21 ralentit la progression du cycle en inhibant les complexes cycline et en bloquant la réplication du PCNA (proliferating cell nuclear antigen) ; nécessaire à la synthèse d'ADN au cours de la phase S.

- Elle est capable d'inhiber les complexes cycline-cdk (E/cdk1 ; A/sdk2 ; D/cdk4).

- ✚ Remarque : si p53 est non exprimée ; l'activation de p21 n'est pas possible.

3- La protéine p16 :

- La protéine ckI p16=1 inhibiteur de la kinase cdk4.

- Dans 60% des cellules de mélanome malin ou de leucomes et dans 80% des lignées provenant des gliomes : le gène codant pour p16 est altéré.

L'INTERET DE LA QUESTION:

- La régulation du cycle cellulaire est un processus essentiel et nécessaire pour maintenir l'homéostasie tissulaire et pour éliminer les cellules non souhaitées ; il permet aussi de protéger contre la prolifération cellulaire anarchique.

CONCLUSION :

- Le cycle cellulaire est contrôlé au niveau de points précis : G1 ; G2 et M.
- Le franchissement des points de contrôle dépend des complexes cycline -cdk.
- Certaines protéines ; comme la p53 effectuent le contrôle à posteriori.

*

**

