

Facteurs de traduction : du contrôle de la synthèse des protéines au cycle cellulaire et à la tumorigenèse

Patrick Cormier

La synthèse protéique et le cycle cellulaire sont associés à deux niveaux. D'un côté, la synthèse protéique est nécessaire pour l'entrée et la continuité du cycle cellulaire, et d'un autre côté, la synthèse des protéines est modifiée durant les étapes de la division des cellules. Au cours de ces dix dernières années, les facteurs de traduction tels que les facteurs d'initiation (eIF: *eucaryotic initiation factor*) eIF-2 α , eIF-4A, eIF-4E, eIF4G et les facteurs d'élongation (eEF: *eucaryotic elongation factor*) eEF-1 et eEF-2 ont été reliés, par différentes approches expérimentales, au contrôle du cycle cellulaire et à la tumorigenèse. L'ensemble de ces données expérimentales permet d'ouvrir de nouvelles perspectives pour comprendre les mécanismes moléculaires qui relient ces éléments constitutifs de la machinerie de la synthèse protéique à la régulation du cycle cellulaire et comment la synthèse protéique est modifiée au cours de la division des cellules.

Les cellules des métazoaires produisent un grand nombre de polypeptides différents à partir d'un matériel génomique identique. Parmi ces polypeptides, certains sont présents dans toutes les cellules, comme les principales protéines structurales du cytosquelette, des chromosomes, du réticulum endoplasmique et des ribosomes. Certaines protéines ne sont présentes qu'au sein de cellules spécialisées auxquelles elles confèrent des caractéristiques originales. D'autres protéines ne sont synthétisées qu'à certains moments de la vie

de la cellule. Ainsi, la production transitoire d'une protéine régulatrice du cycle cellulaire peut constituer une étape contrôlant soit l'entrée en mitose, soit le passage d'un stade à l'autre du processus complexe de la division cellulaire.

Le cycle cellulaire est classiquement décrit comme une succession de deux phases, la phase S (synthèse de l'ADN) et la phase M (ségrégation des chromosomes dupliqués dans les deux cellules filles) séparées par deux phases intermédiaires, G1 et G2. Les CDK (*cyclin-dependent kinases*) [1] sont des sérine-thréonine pro-

ADRESSE

P. Cormier : Station biologique de Roscoff, Université Pierre-et-Marie-Curie (UFR 937), Cnrs, UPR 9042, Institut national des sciences de l'univers (INSU), BP 74, 29682 Roscoff Cedex, France.

téines kinases impliquées dans la régulation de toute division cellulaire, méiotique ou mitotique, en association avec leurs partenaires les cyclines. La traduction d'ARNm, qui codent pour des protéines régulatrices telles que les cyclines, joue un rôle primordial dans le contrôle des diverses phases de transition intervenant au cours du cycle cellulaire.

L'analyse des niveaux de contrôle de l'expression des gènes qui codent pour divers éléments régulateurs du cycle cellulaire, permet de mettre en évidence certaines relations existant entre la synthèse protéique et les mécanismes de la division des cellules. S'il est généralement reconnu que la production d'une protéine peut être réglée à un niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel, cette production peut aussi être modulée au niveau même de l'efficacité de la machinerie de traduction qui produit cette protéine [2].

Les facteurs de traduction, qui appartiennent à cette machinerie, ont été associés, par différentes approches, au contrôle du cycle cellulaire. L'importance de certains de ces facteurs de traduction dans le contrôle du cycle cellulaire est soulignée par le fait que plusieurs d'entre eux sont directement impliqués dans les processus de transformation de cellules saines en cellules cancéreuses. Cette revue fait le point de nos connaissances actuelles sur les relations existant entre les facteurs de traduction, la régulation du cycle cellulaire et la tumorigenèse.

Synthèse protéique et cycle cellulaire

Il existe une relation intime entre le cycle cellulaire et le contrôle de la synthèse protéique (figure 1). Dans ce cadre, il est nécessaire de distinguer la synthèse protéique requise pour l'activation du cycle cellulaire, des modifications de synthèse protéique qui accompagnent les différentes phases de ce cycle.

La maturation méiotique de l'ovocyte et le développement précoce de différents organismes constituent des modèles expérimentaux parfaitement adaptés à l'analyse des relations liant régulation de la synthèse protéique et cycle cellulaire. L'intérêt de ces modèles est double : (1) les pro-

téines néosynthétisées au cours de ces processus font intervenir des mécanismes post-transcriptionnels impliquant la traduction d'ARNm maternels ; (2) pour obtenir des gamètes femelles fécondables, les organismes utilisent diverses stratégies qui offrent ainsi la possibilité d'appréhender plusieurs étapes du cycle cellulaire.

De façon générale, après une phase de croissance, les ovocytes sont naturellement bloqués au stade diplotène de la prophase de la première division méiotique (prophase I). La vésicule germinale (noyau de l'ovocyte) contient alors $4n$ chromosomes et ce stade est assimilé à une phase G2 du cycle cellulaire. Suivant les organismes considérés, la levée du blocage en prophase peut être provoquée soit par la fécondation, soit *via* la traduction d'un stimulus hormonal.

Chez l'amphibien *Xenopus laevis*, la maturation méiotique est induite par

la progestérone et correspond au déroulement des événements de la méiose, de la prophase I à la métaphase de la deuxième division méiotique (métaphase II). L'induction de la première division méiotique, en réponse à l'hormone, ainsi que le déroulement complet de la méiose nécessitent la synthèse de nouvelles protéines (figure 1A). L'induction de la maturation provoque l'activation de kinases de la phase M et une augmentation globale ainsi qu'un changement qualitatif de la synthèse des protéines [3]. A la fin de la maturation méiotique, l'ovocyte de xénope est bloqué en métaphase II. La sortie de la phase M et donc l'achèvement de la méiose est déclenché par le spermatozoïde, lors de la fécondation. Après fécondation, le taux de synthèse globale double tandis qu'une inhibition partielle de la synthèse protéique intervient lors de chaque phase M, au cours du développement précoce.

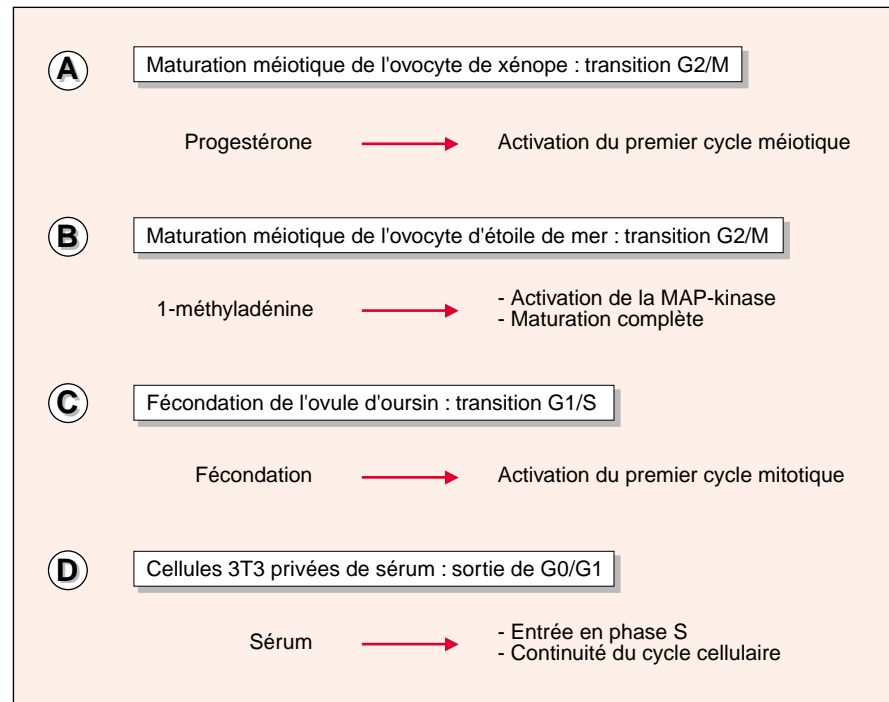


Figure 1. **Relations entre le cycle cellulaire et la synthèse protéique dans différents modèles biologiques.** La synthèse protéique est nécessaire (indiquée par la flèche —) pour : (A) l'activation du premier cycle cellulaire méiotique induite par la progestérone chez le xénope, (B) le second cycle méiotique de l'ovocyte et l'activation de la MAP-kinase d'étoile de mer en réponse à la 1-méthyladénine, (C) l'activation du premier cycle mitotique après la fécondation de l'ovule d'oursin, (D) l'entrée en phase S et la continuité de la division mitotique de cellules 3T3, après addition de sérum dans une culture de cellules bloquée en G0.

Chez l'étoile de mer, la maturation méiotique de l'ovocyte est induite par la 1-méthyladénine. En réponse à l'hormone (figure 1B), les synthèses protéiques sont déclenchées, mais aucune synthèse protéique n'est requise lors des étapes conduisant à la rupture de la vésicule germinative et à l'achèvement de la première division méiotique. Cette activation repose donc sur une des modifications post-traductionnelles (phosphorylation) de protéines déjà présentes au sein de l'ovocyte en prophase. En revanche, la synthèse de nouvelles protéines est indispensable pour un développement normal [4]. Cette synthèse protéique est également nécessaire pour l'activation de la MAP-kinase (*mitogen associated protein kinase*) [5].

Chez l'oursin, la fécondation a lieu au stade de l'ovule, gamète femelle mûr qui reste bloqué en G1, après l'achèvement des deux divisions méiotiques. La fécondation provoque l'entrée en phase S puis la succession des divisions mitotiques qui marquent le développement embryonnaire précoce. La synthèse de protéines n'est pas nécessaire pour l'entrée en phase S, mais elle s'avère indispensable après fécondation (figure 1C), pour permettre l'entrée en phase M ainsi que le second cycle mitotique [6]. La fécondation provoque une stimulation, d'un facteur dix, de la synthèse protéique globale, tandis que le taux de synthèse protéique diminue légèrement au cours de chaque phase M des cycles mitotiques embryonnaires.

Cette relation entre synthèse protéique et cycle cellulaire est aussi retrouvée dans les cellules somatiques, mais l'intervention de mécanismes transcriptionnels rendent l'interprétation des résultats plus délicate. Dans des fibroblastes 3T3 de rat, une activité de synthèse protéique est nécessaire pour l'entrée en phase S et la continuité du cycle cellulaire (figure 1D). Parallèlement, le taux de synthèse protéique des cellules augmente, après traitement par des facteurs de croissance ou des facteurs mitotiques [7] (figure 1D). Ici encore, dans les cellules somatiques des mammifères, on observe que le taux de traduction est environ plus faible de 30 % en mitose qu'en interphase.

Si les mécanismes moléculaires responsables du contrôle du cycle cellulaire font l'objet de nombreux travaux indépendamment de la synthèse protéique, les mécanismes reliant ces deux aspects restent encore peu étudiés. Récemment, l'étude des facteurs de traduction, qui sont des éléments constitutifs de la machinerie de la synthèse protéique, ont ouvert de nouvelles perspectives liant cycle cellulaire et synthèse des protéines.

Le processus de traduction fait intervenir une machinerie très élaborée dans laquelle plus de 200 macromolécules sont impliquées [8], dont les facteurs de traduction qui jouent des rôles spécifiques au cours des trois phases de la traduction : l'initiation, l'élongation et la terminaison. L'initiation permet le recrutement d'un ARNm au sein d'un polysome puis spécifie précisément la phase de lecture de cet ARNm. Ensuite, la phase d'élongation provoque l'addition séquentielle d'acides aminés à l'extrémité carboxy-terminale de la chaîne peptidique naissante. Enfin, la chaîne peptidique est libérée au cours de la terminaison

Facteurs d'initiation de la traduction et cycle cellulaire

L'initiation de la synthèse protéique et les facteurs d'initiation ont été largement étudiés dans les systèmes eucaryotes [9]. L'initiation est maintenant reconnue comme une phase régulatrice de la synthèse protéique. Au cours de la transduction d'un signal, les modifications de la synthèse protéique font intervenir simultanément des inhibitions ou des activations de plusieurs facteurs d'initiation par l'intermédiaire de modification post-traductionnelles telles que les modifications de phosphorylation/déphosphorylation, l'interaction entre protéines et la protéolyse [10].

Parmi les facteurs d'initiation de la traduction, le facteur eIF-4F (*eucaryotic initiation factor-4F*) a été associé, dans différents modèles, à la régulation du cycle cellulaire. Ce facteur d'initiation est un complexe trimérique constitué de eIF-4E, eIF4A et eIF-4G (figure 2). eIF-4E est une protéine qui s'associe à la coiffe (m7G)

7-méthylguanosine de l'ARNm et est reconnu comme un facteur limitant dans la mise en place du complexe trimérique [11]. eIF-4A possède une activité hélicase qui permettrait de déplier des structures secondaires présentes à l'extrémité 5' de certains ARNm. Le facteur eIF-4G se lie, sur deux sites différents, à eIF-4E et eIF4A. La formation de ce complexe eIF-4F trimérique serait nécessaire pour le dépliement des structures secondaires des ARNm et pour établir la liaison au ribosome.

Chez les mammifères, trois protéines, appelées 4E-BP1, 2 et 3 (*4E binding proteins*), se lient au facteur eIF-4E et sont capables d'inhiber la traduction en empêchant la formation du complexe eIF-4F. 4E-BP1, encore appelée PHAS-1 (*phosphorylated heat and acid stable, insulin responsive protein*), est phosphorylable. La forme phosphorylée de 4E-BP1 est incapable de se complexer à eIF-4E et libère ce dernier qui participe alors à la formation du complexe eIF-4F. Plusieurs kinases, incluant les MAP-kinases sont capables de phosphoryler *in vitro* 4E-BP1. En revanche, *in vivo*, en réponse aux facteurs de croissance ou mitotiques, il semble que 4E-BP1 soit phosphorylée par la protéine-kinase FRAP/mTOR (*FKBP-rapamycin associated protein/mammalian target of rapamycin*). Parallèlement, FRAP/mTOR activerait la sérine-thréonine kinase p70 S6k qui phosphoryle la protéine S6 de la sous-unité 40S du ribosome. Cela permettrait de contrôler la traduction spécifique d'ARNm qui contiennent une région riche en oligopyrimidines dans la partie 5' non traduite et dont les ARNm codant pour les protéines ribosomiques et les facteurs d'élongation eEF-1 α et eEF-2 (*eucaryotic elongation factor 1- α et 2*) sont les représentants [11].

Dans les cellules de mammifères, l'état de phosphorylation de eIF-4E diminue durant la mitose par rapport aux cellules en interphase. Cette modification de phosphorylation est corrélée avec le taux de traduction qui apparaît plus faible de 30 % en mitose qu'en interphase. En revanche (figure 2), la phosphorylation de eIF-4E augmente après ajout de facteurs de croissance ou de facteurs mitotiques dans les cultures de cellules de mammifères [12]. Deux

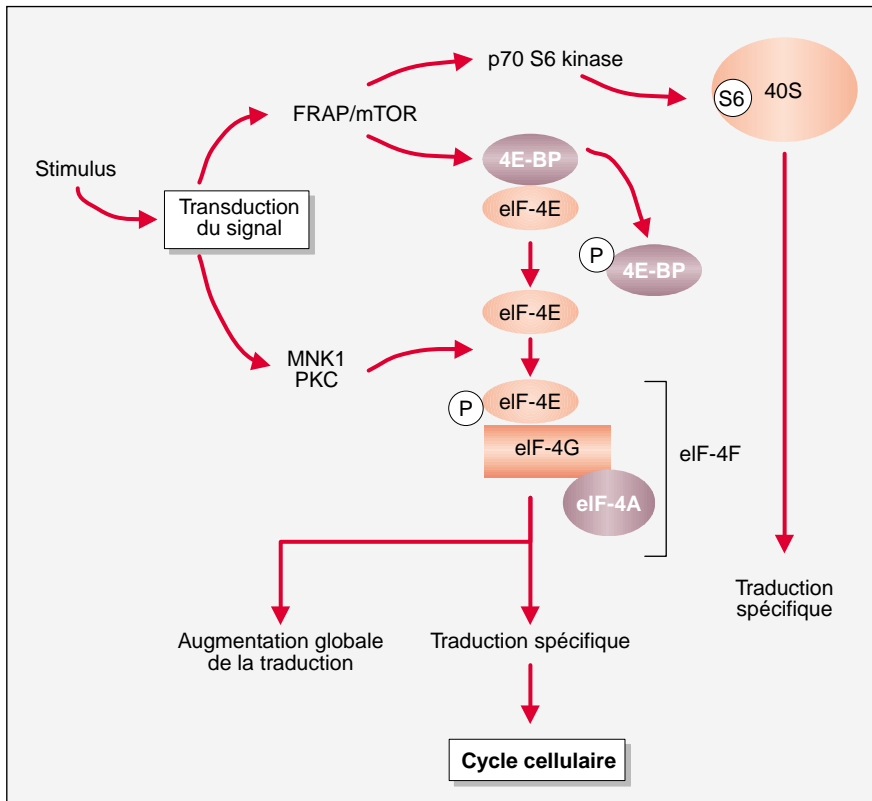


Figure 2. Le complexe d'initiation eIF-4F et l'entrée dans le cycle cellulaire. En l'absence de stimulus, la protéine 4E-BP est liée au facteur d'initiation eIF-4E et inhibe la formation du complexe eIF-4F. En réponse à un stimulus tel qu'un facteur mitotique, la phosphorylation de la protéine 4E-BP par la kinase FRAP/mTOR permet la libération de eIF-4E. Dans un second temps, la phosphorylation du facteur eIF-4E (par les kinases PKC ou MNK1) provoquerait la formation du complexe trimérique eIF-4F composé des sous-unités eIF-4E, eIF-4A et eIF-4G. Ce complexe permettrait l'augmentation globale de l'initiation d'ARNm qui possèdent une coiffe (m7G) 7'méthylguanosine ainsi que la traduction spécifique d'ARNm codant pour des protéines régulatrices du cycle cellulaire. L'initiation d'ARNm particuliers pourrait se faire par l'intermédiaire de eIF-4G qui est impliqué dans le recrutement spécifique d'ARN messagers polyadénylés codant pour des éléments régulateurs du cycle cellulaire. L'activité hélicase portée par eIF-4A permettrait une lecture préférentielle des ARN messagers qui possèdent des structures secondaires dans les régions 5' non traduites. La kinase FRAP/mTOR provoque parallèlement l'activation de la p70 S6 kinase qui phosphoryle la protéine S6 de la sous-unité ribosomique 40S et permettrait ainsi la traduction spécifique d'ARNm qui possèdent une région riche en oligopyrimidines dans la partie 5' non traduite.

kinases sont susceptibles de phosphoryler *in vivo* un site unique du facteur eIF-4E : la PKC (protéine-kinase C) et la MNK1 (MAP-kinase signal integrating kinase). La phosphorylation de eIF-4E augmente aussi au cours de la maturation de l'ovocyte d'étoile de mer induite par la 1-méthyladénine [13] ainsi que durant la maturation de l'ovocyte de xénope induite par la progestérone ou l'insuline [14]. L'effet de la phosphorylation de eIF-

4E en réponse aux différents stimulus, reste encore incompris, mais elle provoquerait la formation du complexe eIF-4F et permettrait ainsi la traduction d'ARNm (figure 2), avec non seulement un effet positif sur la synthèse protéique générale, mais aussi sur la traduction d'ARNm spécifiques.

Les trois éléments du complexe eIF-4F interviennent dans les modifications de l'initiation de la traduction.

L'activité ARN hélicase, portée par eIF-4A, permettrait une lecture préférentielle des ARNm qui possèdent des structures secondaires en 5' et qui sont normalement peu traduits. L'introduction par micro-injection de eIF-4A dans l'ovocyte de xénope provoque un doublement du taux de synthèse protéique [15]. Cependant dans ce cas, le facteur eIF-4A agirait sur le mécanisme global d'augmentation de la synthèse protéique et non pas spécifiquement sur des ARNm codant pour des éléments régulateurs du cycle cellulaire.

Les deux autres éléments du facteur eIF-4F sont capables d'influencer sélectivement la traduction d'ARNm qui codent pour des molécules-clés de la régulation du cycle cellulaire. Ainsi, le facteur eIF-4G est un élément nécessaire pour le recrutement spécifique de plusieurs ARNm polyadénylés codant pour des protéines (c-mos, cycline B1) impliquées dans la maturation méiotique de l'ovocyte de xénope induite par la progestérone [16]. Dans les cellules somatiques, un mécanisme analogue permettrait au facteur eIF-4F de recruter sélectivement des ARNm codant pour des protéines régulatrices du cycle cellulaire. L'augmentation sélective du taux de production de ces protéines participerait alors au mécanisme de contrôle de la division des cellules. Le fait que la surexpression de eIF-4E, dans des cellules en culture, provoque une augmentation de la traduction de l'ornithine décarboxylase et un changement de localisation de l'ARNm codant pour la cycline D1 [17] plaide en faveur d'une telle possibilité. Corroborant ces données expérimentales, le gène *CDC33* de *Saccharomyces cerevisiae* qui code pour eIF-4E et qui intervient dans le contrôle de la transition de la phase G1 à la phase S, agirait en fait en réglant spécifiquement la production de la cycline CLN3, lors de la phase G1 [18].

Facteurs d'élongation de la traduction et cycle cellulaire

Moins bien connue que l'étape précédente, la phase d'élongation de la traduction est aussi impliquée dans le mécanisme de contrôle de la synthèse protéique [19]. Dans des ex-

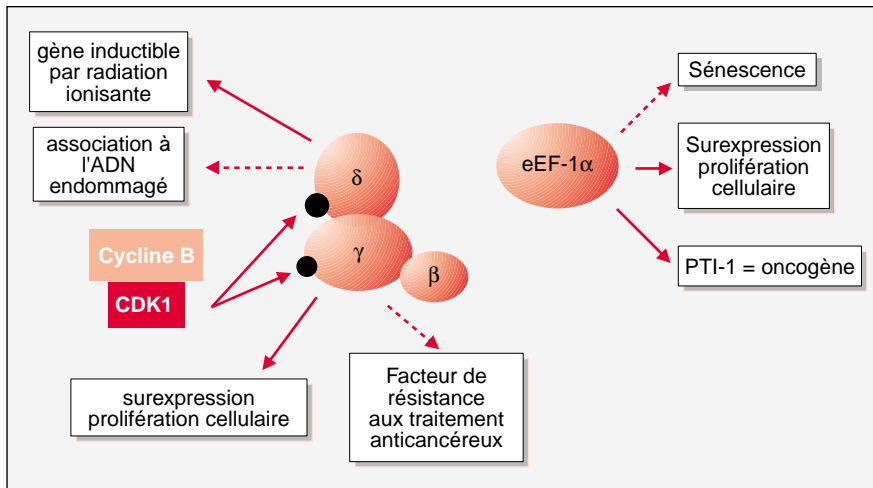


Figure 3. Relations entre le facteur d'élongation eEF-1, le cycle cellulaire et la tumorigenèse. Le facteur eEF-1 est composé de eEF-1 α , une protéine G, et d'un complexe trimérique eEF-1 $\beta\gamma\delta$. Un fort taux d'expression de la sous-unité eEF-1 α est lié à l'inhibition de la sénescence et à la prolifération cellulaire. De plus, le gène PTI-1 qui présente une forte identité de séquence avec une forme tronquée et mutée de eEF-1 α est un membre à part entière d'une nouvelle classe d'oncogène. Les sous-unités eEF-1 γ et eEF-1 δ du complexe trimérique sont des substrats physiologiques du complexes CDK1/cycline B chez l'homme et le xénope. La sous-unité eEF-1 γ est surexprimée dans plusieurs types de cancer et pourrait être responsable de la résistance de certaines tumeurs aux traitements anticancéreux. Le gène codant pour eEF-1 δ est inductible par les radiations ionisantes et la protéine eEF-1 δ pourrait participer à la reconnaissance, par le complexe eEF-1, de l'ADN endommagé. Les flèches en trait plein indique des faits expérimentaux définitivement acquis et les flèches en pointillé reflètent une hypothèse.

traits cellulaires de mammifères, l'addition de sérum ou de facteurs de croissance provoque une inhibition de la traduction par l'intermédiaire de la phosphorylation du facteur d'élongation eEF-2 (*eukaryotic elongation factor-2*) par la kinase Ca²⁺ dépendante de la calmoduline (*calcium calmoduline protein kinase III* ou eEF-2 kinase) [20]. Des inhibiteurs de la synthèse protéique, comme l'émétine ou la cycloheximide, permettent la sortie du blocage en métaphase II de l'ovocyte des mollusques bivalves *Mytilus* et *Ruditapes* et de l'ascidie *Ciona*. L'effet de ces inhibiteurs a été à l'origine d'une hypothèse selon laquelle, une inhibition transitoire de la synthèse protéique par phosphorylation de eEF-2, à la suite d'une augmentation du calcium intracellulaire, pourrait permettre une telle sortie de la phase M [21]. Pour confirmer une telle hypothèse, il serait nécessaire d'apporter la preuve que eEF-2 est réellement phosphorylé *in vivo* dans ces conditions.

Le facteur d'élongation eEF-1 (*elongation factor 1*), qui catalyse la liaison de l'aminoacyl-ARNt au ribosome au cours de la phase d'élongation de la synthèse protéique, est associé au cycle cellulaire par plusieurs aspects. eEF-1 est composé de deux éléments: une protéine G, eEF-1 α , et un complexe d'échange de nucléotides guanidiques, eEF-1 $\beta\gamma\delta$. Durant la maturation méiotique de l'ovocyte de xénope, ainsi que dans les cellules somatiques de mammifères, nous avons montré que les sous-unités γ et δ du complexe eEF-1 sont des substrats du complexe CDK1/cycline B [21] (figure 3). Au cours de la maturation méiotique de l'ovocyte de xénope, cette phosphorylation physiologique est une modification corrélée aux changements de la synthèse protéique. Bien que la fonction de cette phosphorylation reste encore inexpliquée, elle représente, pour l'instant, le seul lien direct entre la machinerie de la traduction et les kinases CDK du cycle cellulaire. La phosphorylation de eEF-1 pourrait

avoir une fonction régulatrice au niveau des différentes fonctions qui ont été décrites pour son partenaire eEF-1 α [23].

La présence, dans la sous-unité δ , d'un domaine leucine zipper rappelle la structure des facteurs de transcription. Ce domaine pourrait intervenir dans l'interaction de eEF-1 avec l'ADN endommagé [24] et permettre à eEF-1 de participer au point de contrôle du cycle cellulaire au cours de la transition G2/M [25]. eEF-1 δ pourrait aussi intervenir dans le contrôle des divisions rapides qui caractérisent le développement précoce de l'embryon d'oursin [26]. La sous-unité eEF-1 δ pourrait contrôler la synthèse des protéines par le biais d'interaction avec d'autres protéines. Cette hypothèse est renforcée par deux résultats récents qui montrent que lors de l'infection de la cellule hôte par un virus, des protéines virales s'associent à eEF-1 δ . C'est le cas de la protéine régulatrice ICP0 (*infected cell protein 0*) du virus de l'herpès simplex qui modifie la traduction des ARNm de la cellule infectée par le biais de son interaction avec la sous-unité eEF-1 δ [27]. De façon analogue, la protéine Tat du virus HIV-1, qui possède des fonctions pléiotropiques, s'associe à la sous-unité eEF-1 δ et réprime ainsi la traduction des ARNm de la cellule hôte infectée au profit des ARNm du virus HIV-1 [27]. Ces deux résultats révèlent que eEF-1 δ joue un rôle effectif dans le contrôle de la synthèse des protéines et que cette protéine est réglée par le biais d'interaction avec des partenaires. Il serait maintenant intéressant de rechercher des protéines susceptibles de s'associer à eEF-1 δ au cours de la division des cellules afin: (1) d'identifier de nouveaux régulateurs potentiels du cycle cellulaire; et (2) d'analyser l'effet de la phosphorylation de eEF-1 δ sur ces interactions.

Facteurs de traduction et tumorigenèse

Plusieurs facteurs de traduction ont été impliqués dans les processus de transformation de cellules saines en cellules malignes. Ce dernier aspect soutient encore l'hypothèse selon laquelle les facteurs de traduction sont bien à compter au nombre des

acteurs moléculaires susceptibles de contrôler certaines étapes du cycle cellulaire.

Le facteur eIF-4E est le premier facteur de traduction dont il a été démontré qu'une surexpression provoque la transformation des cellules quiescentes en cellules malignes [29]. Dans ce cas, eIF-4E stimulerait la traduction d'ARNm faiblement traduits, incluant des ARNm codant pour des facteurs de croissance qui, en se liant à leur récepteur, activent de manière constitutive la voie Ras [30]. Parallèlement, la surexpression de eIF-4G dans les cellules NIH3T3 induit la transformation de cellules saines en cellules cancéreuses [31]. Au cours de la défense de l'organisme contre l'infection virale, PKR, la kinase dépendante de l'ARN double-brins, phosphoryle eIF-2 α sur la sérine 51 et provoque une inhibition de la synthèse protéique au niveau de l'initiation [32]. L'activation de la PKR et la phosphorylation de eIF-2 α par la PKR est aussi observée dans la réponse antitumorale induite par l'interféron et explique la transformation maligne des cellules, obtenue par l'expression d'un mutant dominant négatif de PKR [33]. Parallèlement, la surexpression d'un mutant de eIF-2 α , qui ne peut plus être phosphorylé sur la sérine 51, provoque la transformation maligne de cellules NIH 3T3. Ces deux derniers résultats parlent donc en faveur d'un rôle primordial de la phosphorylation de eIF-2 α dans le contrôle de la prolifération cellulaire.

Un fort taux d'eEF-1 α est lié à l'inhibition de la sénescence et à la prolifération cellulaire (figure 3). Dans des fibroblastes murins et humains, la quantité et l'activité de eEF-1 α décroissent au cours du vieillissement cellulaire, mais restent constantes dans des lignées de fibroblastes tumorales transformées par le virus SV-40. Dans plusieurs lignées cellulaires de fibroblastes, l'expression constitutive de eEF-1 α rend les cellules plus sensibles à la transformation maligne [34], et un criblage différentiel d'adénocarcinome pancréatique a montré que l'ARNm codant pour eEF-1 α est surexprimé dans les cellules tumorales [35]. Dans des cellules quiescentes 3T3 après une stimulation mitotique, l'augmentation de l'expres-

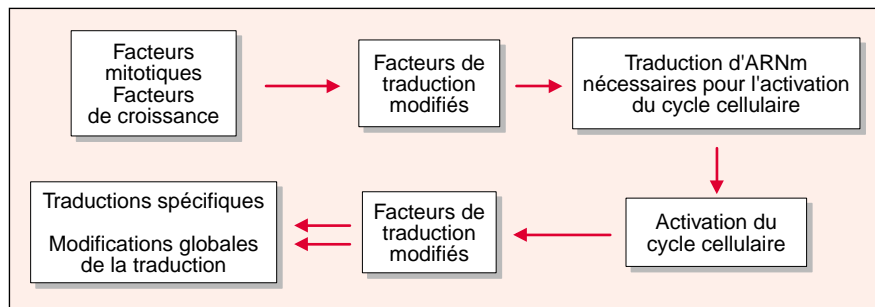


Figure 4. **Les facteurs de traduction : cibles moléculaires avant et après l'activation du cycle cellulaire.** Les facteurs de traduction, en réponse à divers stimulus, subissent des modifications post-traductionnelles et participent à la traduction spécifique d'éléments régulateurs du cycle cellulaire. Au cours des différentes étapes du cycle cellulaire, les facteurs de traduction sont modifiés au niveau post-traductionnel et vont influencer la synthèse globale ou spécifique de protéines.

sion de la protéine est due à un recrutement spécifique de l'ARNm dans les polysomes [36].

Le gène *PTI-1* (*prostatic carcinoma tumour-inducing gene*) présente une forte identité de séquence avec une forme tronquée et mutée de eEF-1 α . PTI-1 est exprimé dans les lignées cellulaires cancéreuses de la prostate, du côlon, du poumon et du sein [37]. L'expression de PTI-1 dans des fibroblastes sains d'embryon de rat, provoque un phénotype tumoral agressif qui peut être réversé par des oligonucléotides antisens [38]. Ces résultats démontrent que ce gène codant pour un eEF-1 α tronqué et muté est un membre à part entière d'une nouvelle classe d'oncogènes. Ainsi, la surexpression de eEF-1 α n'est pas simplement une conséquence, mais peut être la cause d'une transformation maligne.

De façon intéressante, le complexe d'échange de nucléotides eEF-1 $\beta\gamma\delta$ est lui aussi impliqué, par deux de ses sous-unités, dans le processus de cancérisation. La surexpression de eEF-1 γ est intimement liée à différents types de cancer et pourrait même être un marqueur de prédiction de l'agressivité de la tumeur [39]. L'ARNm codant pour eEF-1 γ est surexprimé dans plusieurs lignées tumorales : carcinomes intestinaux et pancréatiques [40, 41], carcinomes gastriques [38], adénocarcinomes œsophagiens [38] et les carcinomes colo-rectaux [42]. Un taux anormalement élevé de la protéine eEF-1 γ est aussi observé dans les carcinomes colo-rectaux [43]. La surexpression de la sous-unité eEF-1 γ

pourrait intervenir dans la résistance de certaines tumeurs aux traitements anticancéreux [44].

L'analyse des transcrits codant pour eEF1- δ démontre un taux d'expression important du messenger codant pour la sous-unité eEF-1 δ dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses d'origine ovarienne ou mammaire [45]. De plus, la possibilité d'induire, par des radiations ionisantes, l'expression du gène codant pour eEF-1 δ [25], la phosphorylation de la protéine eEF-1 δ par CDK1 et sa participation possible dans la reconnaissance par le complexe eEF-1 de l'ADN endommagé [24], font de cette sous-unité un nouvel acteur potentiel de la tumorigénèse.

Il semble clair que la surexpression de certain facteurs de traduction tels que eIF-4E, eIF-4G et eEF-1 α représentent des causes directes de cancérisation. Pour d'autres éléments, telles que les sous-unités de eEF-1, il reste à déterminer si les modifications d'expression au sein des cellules tumorales sont des causes ou des conséquences du processus de cancérisation.

Conclusions

Les facteurs de traduction, qu'ils soient impliqués dans la phase d'initiation ou liés à la phase d'élongation, interviennent tant au niveau de la régulation de la synthèse protéique nécessaire pour l'activation du cycle cellulaire que dans les modulations des synthèses protéiques induites après activation du cycle cellulaire (figure 4).

La caractérisation de ces facteurs de traduction permet de mieux définir les acteurs de la traduction et leur fonction spécifique dans la régulation de la synthèse protéique. L'étude de leur implication dans le contrôle des divisions des cellules normales est une voie originale qui doit nous permettre de mieux comprendre comment sont reliées division cellulaire et synthèse protéique. Pour cela, l'utilisation de modèles de cellules hautement synchrones tels que les ovocytes d'étoile de mer ou le développement précoce de l'embryon d'oursin est appropriée.

Le fait que différents facteurs de traduction soient liés au cycle cellulaire et au processus de tumorigénèse souligne l'importance du rôle de la synthèse protéique dans la régulation des étapes de la vie de la cellule. L'étude des facteurs de traduction en relation avec le contrôle de la division des cellules, ouvre donc de nouvelles perspectives pour l'identification de nouveaux acteurs moléculaires qui sont susceptibles d'être de très bonnes cibles moléculaires pour la recherche et l'optimisation de nouvelles molécules utiles dans le traitement des tumeurs et cancers ■

Remerciements

L'auteur tient à remercier tous ses collègues de l'équipe Biologie Cellulaire de l'Ovocyte de la Station Biologique de Roscoff, ainsi que les Docteurs P. Guerrier, L. Meijer et A. Thomas, pour les discussions et la lecture critique du manuscrit. L'équipe biologie cellulaire de l'ovocyte bénéficie du support financier de l'Association de la Recherche contre le Cancer (ARC) et du Conseil Régional de Bretagne.

RÉFÉRENCES

1. Borgne OA, Meijer L. Inhibiteurs chimiques des kinases dépendantes des cyclines : recherche et applications thérapeutiques potentielles. *Med Sci* 1999 ; 15 : 496-503.
2. Proud CG, Denton RM. Molecular mechanisms for the control of translation by insulin. *Biochem J* 1997 ; 328 : 329-41.
3. Cormier P, Mulner-Lorillon O, Morales J, Poulhe R, Belle R. Phosphorylation et synthèse protéique au cours de la méiose de l'ovocyte. *Med Sci* 1992 ; 8 : 673-8.
4. Picard A, Peaucellier G, Le Botuffant F, Le Peuch, C Doree M. Role of protein synthesis and proteases in production and inactivation of maturation-promoting activity during meiotic maturation of starfish oocytes. *Dev Biol* 1985 ; 109 : 311-20.

5. Sadler KC, Ruderman JV. Components of the signaling pathway linking the 1-methyladenine receptor to MPF activation and maturation in starfish oocytes. *Dev Biol* 1998 ; 197 : 25-38.
6. Wagenaar EB. The timing of synthesis of proteins required for mitosis in the cell cycle of the sea urchin embryo. *Exp Cell Res* 1983 ; 144 : 393-403.
7. Hershey JWB. Translational control in mammalian cells. *Annu Rev Biochem* 1991 ; 60 : 717-55.
8. Merrick WC, Hershey JWB. The pathway and mechanism of eukaryotic protein synthesis. In: Hershey JWB, Mathews MB Sonenberg N, eds. *Translational control*. New York: CSHL Press, 1996: 31-69.
9. Pain VM. Initiation of protein synthesis in eukaryotic cells. *Eur J Biochem* 1996 ; 236 : 747-71.
10. Kleijn M, Scheper GC, Voorma HO, Thomas AAM. Regulation of translation initiation factors by signal transduction. *Eur J Biochem* 1998 ; 253 : 531-44.
11. Sonenberg N, Gingras AC. The mRNA 5' cap-binding protein eIF4E and control of cell growth. *Curr Opin Cell Biol* 1998 ; 10 : 268-75.
12. Sonenberg N. mRNA 5' cap-binding protein EIF4E and control of the cell growth. In: Hershey JWB, Mathews MB Sonenberg N, eds. *Translational control*. New York-Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1996: 245-69.
13. Xu Z, Dholakia JN, Hille MB. Maturation hormone induced an increase in the translational activity of starfish oocytes coincident with the phosphorylation of the mRNA cap binding protein, eIF-4E and the activation of several kinases. *Dev Genet* 1993 ; 14 : 424-39.
14. Morley SJ, Pain VM. Hormone-induced meiotic maturation in *Xenopus* oocytes occurs independently of p70s6k activation and is associated with enhanced initiation factor (eIF)-4F phosphorylation and complex formation. *J Cell Sci* 1995 ; 108 : 1751-60.
15. Audet RG, Goodchild J, Richter JD. Eukaryotic initiation factor 4A stimulates translation in microinjected *Xenopus* oocytes. *Dev Biol* 1987 ; 121 : 58-68.
16. Keiper BD, Rhoads RE. Translational recruitment of *Xenopus* maternal mRNAs in response to poly(A) elongation requires initiation factor eIF4G-1. *Dev Biol* 1999 ; 206 : 1-14.
17. Rousseau D, Kaspar R, Rosenwald I, Gehrke L, Sonenberg N. Translation initiation of ornithine decarboxylase and nucleocytoplasmic transport of cyclin D1 mRNA are increased in cells overexpressing eukaryotic initiation factor 4E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 1065-70.
18. Danaie P, Altmann M, Hall MN, Trachsel H, Helliwellsb. CLN3 expression is sufficient to restore G1-to-S phase progression in *Saccharomyces cerevisiae* mutants defective in translation initiation factor eIF4E. *Biochem J* 1999 ; 340 : 135-41.

19. Ryazanov AG, Rudkin BB, Spirin AS. Regulation of protein synthesis at the elongation stage. New insights into the control of gene expression in eukaryotes. *FEBS Lett* 1991 ; 285 : 170-5.
20. Ryazanov AG, Shestakova EA, Natapov PG. Phosphorylation of elongation factor 2 by EF-2 kinase affects rate of translation. *Nature* 1988 ; 334 : 170-3.
21. Abdelmajid H, Leclercdavid C, Moreau M, Guerrier P, Ryazanov A. Release from the metaphase-I block in invertebrate oocytes – possible involvement of Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase-III. *Int J Dev Biol* 1993 ; 37 : 279-90.
22. Minella O, Mulner-Lorillon O, Bec G, Cormier P, Belle R. Multiple phosphorylation sites and quaternary organization of guanine-nucleotide exchange complex of elongation factor-1 (EF-1βδ/ValRS) control the various functions of EF-1α. *Biosci Rep* 1998 ; 18 : 119-27.
23. Hafezparast M, Fisher E. Wasted by an elongation factor. *Trends Genet* 1998 ; 14 : 215-7.
24. Wang JF, Engelsberg BN, Johnson SW, et al. DNA binding activity of the mammalian translation elongation complex: recognition of chromium- and transplatin-damaged DNA. *Arch Toxicol* 1997 ; 71 : 450-4.
25. Jung M, Kondratyev AD, Dritschilo A. Elongation factor 1δ is enhanced following exposure to ionizing radiation. *Cancer Res* 1994 ; 54 : 2541-3.
26. Delalande C, Monnier A, Minella O, et al. Developmental regulation of elongation factor-1δ in sea urchin suggests appearance of a mechanism for alternative poly(A) site selection in gastrulae. *Exp Cell Res* 1998 ; 242 : 228-34.
27. Kawaguchi Y, Bruni R, Roizman B. Interaction of Herpes simplex virus 1 a regulatory protein ICPO with elongation factor 1 δ: ICPO affects translational machinery. *J Virol* 1997 ; 71 : 1019-24.
28. Xiao H, Neuveut C, Benkirane M, Jeang KT. Interaction of the second coding exon of tat with human EF-1δ delineates a mechanism for HIV-1-mediated shut-off of host mRNA translation. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 ; 244 : 384-9.
29. Lazaris-Karatzas A, Montine KS, Sonenberg N. Malignant transformation by a eukaryotic initiation factor subunit that binds to mRNA 5' cap. *Nature* 1990 ; 345 : 544-7.
30. Lazaris-Karatzas A, Sonenberg N. The mRNA 5' cap-binding protein, eIF-4E, cooperates with v-myc or E1A in the transformation of primary rodent fibroblasts. *Mol Cell Biol* 1992 ; 12 : 1234-8.
31. Fukuchi-Shimogori T, Ishii I, Kashiwagi K, Mashiba H, Ekimoto H, Igarashi K. Malignant transformation by overproduction of translation initiation factor eIF4G. *Cancer Res* 1997 ; 15 : 5041-4.
32. Mathews MB. Interaction between viruses and the cellular machinery for protein synthesis. In: Hershey JWB, Mathews MB Sonenberg N, eds. *Translational control*. New York: CSHL Press, 1996: 505-48.

RÉFÉRENCES

33. Donze O, Jagus R, Koromilas AE, Hershey JWB, Sonenberg N. Abrogation of translation initiation factor eIF-2 phosphorylation causes malignant transformation of NIH 3T3 cells. *EMBO J* 1995 ; 14 : 3828-34.
34. Tatsuka M, Mitsui H, Wada M, Nagata A, Nojima H, Okayama H. Elongation factor-1 α gene determines susceptibility to transformation. *Nature* 1992 ; 359 : 333-6.
35. Grant AG, Flomen RM, Tizard ML, Grant DA. Differential screening of a human pancreatic adenocarcinoma λ gt11 expression library has identified increased transcription of elongation factor EF-1 α in tumour cells. *Int J Cancer* 1992 ; 50 : 740-5.
36. Jefferies HBJ, Thomas G, Thomas G. Elongation factor-1 α mRNA is selectively translated following mitogenic stimulation. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 4367-72.
37. Sun Y, Lin J, Katz AE, Fisher PB. Human prostatic carcinoma oncogene PTI-1 is expressed in human tumor cell lines and prostate carcinoma patient blood samples. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 18-23.
38. Su ZZ, Goldstein NI, Fisher PB. Antisense inhibition of the PTI-1 oncogene reverses cancer phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 1764-9.
39. Mimori K, Mori M, Inoue H, Mafune K, Akiyoshi T, Sugimachi K. Elongation factor 1 gamma mRNA expression in oesophageal carcinoma. *Gut* 1996 ; 38 : 66-70.
40. Lew Y, Jones DV, Mars WM, Evans D, Byrd D, Frazier ML. Expression of elongation factor-1 gamma-related sequence in human pancreatic cancer. *Pancreas* 1992 ; 7 : 144-52.
41. Chi K, Jones DV, Frazier ML. Expression of elongation factor-1 gamma-related sequence in adenocarcinomas of the colon. *Gastroenterology* 1992 ; 103 : 98-102.
42. Ender B, Lynch P, Kim YH, Inamdar NV, Cleary KR, Frazier ML. Overexpression of an elongation factor-1 gamma-hybridizing RNA in colorectal adenomas. *Mol Carcinogen* 1993 ; 7 : 18-20.
43. Mathur S, Cleary KR, Inamdar N, Kim YH, Steck P, Frazier ML. Overexpression of elongation factor-1 γ protein in colorectal carcinoma. *Cancer* 1998 ; 82 : 816-21.
44. Billaut-Mulot O, Fernandezgomez R, Ouassii A. Phenotype of recombinant *Trypanosoma cruzi* which overexpress elongation factor 1-gamma: possible involvement of EF-1 gamma GST-like domain in the resistance to clomipramine. *Gene* 1997 ; 198 : 259-67.
45. Jacob ANK, Kandpal G, Kandpal RP. Isolation of expressed sequences that include a gene familial breast cancer (BRCA2) and other novel transcripts from a five megabase region on chromosome 13q12. *Oncogene* 1996 ; 13 : 213-21.

TIRÉS À PART

P. Cormier.

Summary

Translation factors : from protein synthesis to cell cycle regulation and tumorigenesis

Protein synthesis is required for entry and progression through the cell cycle, and translation is modified during cell division. During this last decade, translation factors, including the initiation factors eIF-2 α , eIF-4A, eIF-4E, eIF4G and the elongation factors eEF-1 and eEF-2, have been involved in cell cycle regulation and tumorigenesis. The focus of the present article is to review the current state of knowledge on the interaction between translation factors and cell cycle. Moreover, new perspectives for understanding: (1) the molecular mechanisms linking the process of translation to cell cycle regulation and (2) how cell division triggers translation modifications are described.



INSTITUT COCHIN DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE