

Penser la cellule en 1993

Michel Bornens, Daniel Louvard, Jean-Paul Thiéry

Plus de 150 ans après l'énoncé de la théorie cellulaire par M.J. Schleiden (1838) et Th. Schwann (1839) et de son complément, le *omnis cellula e cellula* de R. Virchow (1855), alors que la séquence complète du génome de la levure est en vue et que l'on peut, par recombinaison homologue, introduire un gène modifié dans des organismes supérieurs, existe-t-il encore un champ spécifique de recherche propre à la biologie cellulaire ?

Une discipline se définit par les questions qu'elle pose. Pourra-t-on un jour rendre compte de la stabilité structurale et fonctionnelle de l'entité-cellule, dans laquelle s'expriment toutes les propriétés du vivant ? La cellule est en fait la véritable invention de l'Évolution et, à y regarder de près, sa complexité est supérieure à celle de l'organisme. Un « modèle » de la cellule est donc un objectif qui peut sembler irréaliste, à un horizon en tout cas difficilement prévisible. Et pourtant, un renouveau considérable de l'étude de la cellule en tant qu'unité fonctionnelle, est en train de s'opérer.

Longtemps marquée pour certains, surtout en France, par la morphologie, la biologie cellulaire contemporaine s'appuie sur deux faits essentiels. Le premier est la très grande conservation, et parfois l'universalité, dans des systèmes biologiques très divergents, des molécules et des procédures utilisées pour une fonction donnée. Les grandes propriétés d'une cellule sont essentiellement celles de toutes les cellules, et le détail des mécanismes moléculaires est souvent remarquablement conservé. L'unité du vivant, qu'atteste l'universalité du code génétique, est également manifeste à l'échelle de la cellule. Tout se passe comme si la cellule eucaryote n'avait été inventée

qu'une fois. Outre son intérêt évolutif, ce trait a permis, dans plusieurs domaines, un progrès très rapide des connaissances car il a supprimé les barrières méthodologiques imposées par chaque système expérimental. En couplant pour une même question, l'approche génétique autorisée par un système (souvent la levure) à l'approche biochimique permise par un autre, le même laboratoire ou, plus souvent, deux laboratoires mettant en commun leurs compétences, ont obtenu des avancées significatives. Les deux domaines où cette complémentarité des approches et des systèmes a été d'une exemplaire fécondité sont certainement celui du cycle cellulaire et celui de la sécrétion des protéines.

L'autre trait important est d'avoir réalisé que l'organisation fonctionnelle de la cellule implique, pour son maintien, une extraordinaire dynamique de l'organisation structurale, dynamique que la morphologie ne pouvait soupçonner. Deux exemples : après une longue évolution des idées concernant le coût énergétique des mécanismes d'assemblage des microtubules et des microfilaments, il apparaît que ces polymères, plutôt qu'en équilibre avec les sous-unités de tubuline ou d'actine, sont en fait constitutivement instables. Cette propriété fait de ces deux réseaux du cytosquelette des systèmes non seulement dynamiques mais adaptables [1]. La transition entre le réseau microtubulaire interphasique et le fuseau mitotique, dont la remarquable géométrie est due à des microtubules d'une durée de vie inférieure à la minute, est une manifestation de cette adaptabilité. L'autre exemple concerne les compartiments membranaires. On sait que la stabilité des voies d'endocytose et d'exocytose est due à un trafic intracellulaire intense impliquant à la fois des mécanismes d'adressage des

protéines individuelles, inscrits dans leur séquence primaire, et des mécanismes assurant la vectorialisation des fusions membranaires, grâce à des familles de protéines capables de lier et d'hydrolyser le GTP. L'individualité structurale et fonctionnelle des différents compartiments peut être abolie, avec une cinétique de l'ordre de la minute, par un produit comme la bréfeldine A, ou par tout autre traitement qui interfère avec les mécanismes de bourgeonnement et de fusion membranaire grâce auxquels sont réalisés non seulement les transports eux-mêmes mais aussi la permanence structurale des compartiments. Ainsi l'appareil de Golgi, dont l'ultrastructure détaillée a fait l'objet d'innombrables travaux dans le passé, peut être entièrement « vidé » dans le réticulum endoplasmique en l'espace d'une minute à 37 °C. Mais même si l'on s'accorde pour penser que la cellule est évidemment le cadre réel de toute explication moléculaire, en quoi cela définit-il un champ spécifique en biologie ? Tout expérimentaliste ne fait-il pas de la biologie cellulaire dans la mesure où tout mécanisme élémentaire étudié devra en dernière analyse être compris dans la manière dont il est contraint à l'échelle de la cellule ? N'est-ce pas simplement une question de méthode et de temps ? Évidemment. Mais l'étude de certains mécanismes pourra encore longtemps ignorer la cellule, tant on est loin, dans leur cas, de pouvoir aborder les régulations d'ensemble au niveau cellulaire. D'autres questions au contraire ne prennent leur sens qu'à l'échelle de la cellule. Elles sont à la base même de la définition de la cellule. Ce sont ces questions qui définissent, nous semblait-il, le champ de la biologie cellulaire proprement dite. Grâce aux développements de la génétique moléculaire et à l'utilisation des méthodes d'ADN

recombinant qui permettent de disséquer les mécanismes et de poser les questions une à une, molécule à molécule, acide aminé à acide aminé, et grâce à ceux de l'informatique, qui ont conduit à une révolution dans les méthodes d'observation du vivant, tant dans la sensibilité que dans la résolution temporelle ou dans la quantification, ces questions sont aujourd'hui accessibles à une expérimentation efficace.

Ces questions sont liées à deux évidences. Tout d'abord, l'organisation structurale et fonctionnelle de la cellule est asymétrique ou polarisée. Cette propriété est aussi essentielle à l'activité d'une cellule rénale ou thyroïdienne qu'à celle d'un neurone ou d'un macrophage, aussi essentielle à la migration des cellules qu'à la formation des tissus. Ensuite, la cellule est capable de croissance et de division. Cette capacité est évidemment l'une des propriétés qui définit la cellule vivante.

L'époque de l'inventaire analytique des différents compartiments cellulaires, dont l'étude est traditionnellement couverte par la biologie cellulaire (noyau, nucléole, enveloppe nucléaire, réticulum endoplasmique, mitochondries, membrane plasmique, etc.) s'achève. Il s'agit maintenant de reconstruire la cellule, d'intégrer les différentes activités entre elles. On voit se développer de plus en plus des systèmes acellulaires dans lesquels des activités ou des assemblages complexes de compartiments peuvent être obtenus. Ces systèmes permettent des progrès significatifs dans le degré d'intégration des mécanismes étudiés.

En somme, et c'est plutôt rassurant pour l'histoire des idées, la biologie cellulaire contemporaine se caractérise plus par un changement radical des approches expérimentales que par la formulation de nouvelles questions, comme on peut s'en convaincre à la lecture de la première édition, à la fin du XIX^e siècle, de *The Cell in Development and Heredity* de E.B. Wilson dans lequel l'organisation spatiale et temporelle de la cellule représente le thème central.

La biologie cellulaire contemporaine, forte des données de séquences prédites toujours plus nombreuses qui affinent considérablement l'inventaire des

composants cellulaires, peut dégager des grandes familles de protéines et des grands principes. L'un d'entre eux est que la biochimie de la cellule est moins le fait de protéines qui agissent individuellement ou qui existent comme des espèces isolées que celui de complexes protéiques, souvent importants, et qui semblent avoir évolué en tant que tels. On peut se référer à quelques découvertes parmi les plus marquantes des quinze dernières années, les travaux pionniers de G. Palade et de ses collaborateurs sur la sécrétion des protéines [2], la reconstitution *in vitro* du transport des protéines à travers les membranes par G. Blobel et D. Sabatini [3], l'étude génétique de la sécrétion des protéines chez les bactéries par J. Beckwith [4], la caractérisation des gènes de sécrétion dans la levure par le groupe de R. Schekman [5], gènes dont la conservation dans toutes les cellules eucaryotes fut clairement mise en évidence par la caractérisation biochimique, réalisée en milieu acellulaire par J. Rothman et ses collaborateurs, de complexes protéiques responsables de chaque étape du transport intracellulaire [6], l'identification du réseau de gènes gouvernant les transitions essentielles du cycle cellulaire dans les levures par I. Hartwell [7] et P. Nurse [8] et la remarquable convergence avec les études biochimiques des cycles élémentaires de segmentation des embryons précoces [9, 10] dont la synchronie naturelle permit la mise en évidence des cyclines [11, 12], puis la spectaculaire complémentation fonctionnelle obtenue dans l'équipe de P. Nurse entre une levure possédant une kinase mitotique défective et un ADNc isolé d'une cellule humaine [13]. Dans tous les cas, on constate qu'il ne suffit plus d'identifier une protéine, ni même le gène qui gouverne sa synthèse, mais qu'il est devenu indispensable de comprendre la fonction de groupes de molécules et la dynamique des complexes ainsi formés au sein de la cellule vivante.

Une des grandes familles de protéines récemment découverte est celle des moteurs moléculaires qui semblent beaucoup plus nombreux qu'on ne l'imaginait lorsque seules la myosine II des myofibrilles musculaires et la dynéine des axonèmes étaient connues. Ces nouveaux moteurs (kinésines, dynéines

cytoplasmiques, myosines I) sont des complexes protéiques capables d'utiliser la polarité structurale des microfilaments d'actine ou des microtubules pour déplacer les organites membranaires dans une direction ou dans le sens opposé [14]. Leur importance pour les transports intracellulaires de toute nature et pour la distribution intracellulaire des compartiments semble considérable. Leur activité, étudiée grâce au développement de méthodes d'observation originales dans lesquelles l'augmentation du signal par traitement informatique en temps réel a joué un rôle critique, pose des problèmes théoriques qui commencent à passionner les physiciens.

Une grande famille de molécules dont l'activité est réglée par le GTP a été découverte. La diversité de ces molécules qui interviennent à plusieurs niveaux dans la cellule (synthèse des protéines, dynamique des réseaux du cytosquelette, trafic intracellulaire, transduction des signaux) est tout à fait surprenante, tandis que la conservation de leurs domaines fonctionnels est remarquable. C'est un bel exemple parmi tant d'autres de « bricolage moléculaire ». Ces molécules sont de véritables commutateurs moléculaires [15] qui forment des complexes protéiques cytoplasmiques, capables d'interagir de manière réversible et de régler les communications inter- ou intracellulaires de la surface cellulaire vers le noyau.

La découverte de molécules spécifiques, appelées molécules adhésives, dans le laboratoire de G.M. Edelman dans les années 1970, a permis de mieux comprendre les bases moléculaires des interactions entre cellules et entre cellule et matrice extracellulaire [16, 17]. Ces molécules sont présentes chez tous les métazoaires et ont été remarquablement conservées au cours de l'évolution. Le contact entre cellules est établi grâce à l'interaction des domaines extracellulaires des molécules adhésives qui s'accumulent dans la zone de cohésion. La plupart des molécules adhésives appartenant aux superfamilles des intégrines, des cadhérines, des immunoglobulines et des protéoglycannes, peuvent interagir avec les éléments du cytosquelette *via* leur domaine cytoplasmique. Elles sont alors capables de transmettre des informations du milieu

extérieur vers l'intérieur de la cellule. Une autre grande famille de protéines, celle des protéines dites « chaperons » très conservées depuis les procaryotes, apparaît aujourd'hui comme essentielle à l'économie cellulaire [18]. Elle illustre aussi le fait que la compréhension du vivant ne peut se faire par un mouvement unidirectionnel de la molécule à la cellule mais par une confrontation, un va-et-vient, entre les deux niveaux. On sait depuis Anfinsen que la séquence primaire d'une protéine contient toute l'information nécessaire à son repliement. De cette vérité physico-chimique, on a un peu rapidement tiré l'idée peu orthodoxe que, contrairement à toutes les autres réactions dans la cellule, le repliement des protéines n'était pas catalysé. On découvre aujourd'hui qu'il n'en est rien. Il y a à cela un certain nombre de raisons dont l'une est simple : le repliement doit se produire, ou être prévenu, alors que la protéine est en cours de synthèse. Contrairement à l'expérimentateur, « la cellule doit tout faire en même temps », et cela change tout. Il y a en effet une différence irréductible entre le mécanisme moléculaire que l'on étudie — et donc isole — en laboratoire et celui qui, s'effectuant dans la cellule, est à tout moment et dans chacun de ses aspects intriqué dans tous les autres événements moléculaires. A l'échelle des dimensions cellulaires, les problèmes de concentrations qui permettent de définir des paramètres physico-chimiques essentiels comme le pH n'ont plus le même sens par exemple, et les problèmes de diffusion, de transport, d'organisation de l'espace local prennent une importance considérable. On aura de plus en plus besoin de ne pas « isoler conceptuellement » un mécanisme des autres, une molécule de son environnement. Et pour cela, on aura probablement besoin des physiciens.

La dégradation sélective des protéines semble aussi un moyen très général de commutation des fonctions cellulaires en provoquant l'arrêt d'une fonction donnée par désassemblage du réseau de régulation concerné par cette fonction. Le cas des cyclines mitotiques, qui règlent la voie d'activation de la kinase mitotique et qui sont totalement dégradées à l'issue de chaque mitose, apparaît comme un paradigme, mais

il y a beaucoup d'autres exemples. Là encore, la dimension cellulaire est essentielle.

Le contrôle de la distribution cytoplasmique ou nucléaire de certaines activités (facteurs transcriptionnels, kinases, cyclines, récepteurs hormonaux) est également un mécanisme très général qui peut se surajouter à celui des séquences d'adressage nucléaire des protéines qui gouvernent les échanges nucléocytoplasmiques.

Cellules et développement

La biologie du développement est aujourd'hui dans une période extrêmement féconde [19]. Ces progrès ont une double origine. Les méthodes de l'embryologie expérimentale ont été en effet renforcées par l'application des méthodes de la génétique moléculaire. Les travaux remarquables effectués sur la drosophile et surtout sur d'autres modèles simples de métazoaires comme *Caenorhabditis elegans* ont une influence considérable sur les recherches récentes en embryologie cellulaire et moléculaire des vertébrés. On commence à comprendre certains mécanismes qui contrôlent la morphogenèse. Près de 50 gènes homéotiques ont été mis en évidence chez plusieurs vertébrés et leur mode d'action est étudié dans de nombreux laboratoires. Ces gènes sélecteurs pourraient contrôler le profil d'expression des molécules adhésives, et ainsi contribuer à la mise en place du plan d'organisation de l'embryon par l'assemblage sélectif de polyclones de cellules. Les mécanismes de l'induction mésodermique et neurale peuvent désormais être analysés au niveau cellulaire et moléculaire. On constate aujourd'hui que le décodage des mécanismes qui régissent le développement de l'embryon requiert un va-et-vient continu entre l'étude de modèles simples, où la génétique est très bien établie, et de modèles beaucoup plus complexes comme les vertébrés. Ce va-et-vient est largement justifié par la très grande conservation des mécanismes de morphorégulation et de différenciation cellulaires qui débouche déjà sur des questions fondamentales de biologie cellulaire. La polarité intrinsèque de l'ovocyte établie pendant l'ovogenèse est une propriété essentielle qui précède l'émergence des axes à

partir desquels se construira une drosophile. Comment certains ARN messagers spécifiques sont-ils distribués de manière asymétrique dans l'œuf ? Comment la sécrétion polarisée d'un facteur de croissance ou la localisation d'un récepteur à un pôle de la cellule s'effectue-t-elle ? Comment les interactions entre les protéines cytoplasmiques et les protéines du cytosquelette permettent-elles de créer ces régions de l'œuf de drosophile qui préfigurent l'axe antéro-postérieur et dorso-ventral de l'embryon ? Quelles sont les bases moléculaires de la cellularisation de l'œuf de drosophile et, enfin, comment s'opèrent les mouvements des cellules au cours de la gastrulation ? Ces questions sont les problèmes centraux de la biologie cellulaire.

Biologie cellulaire et recherche biomédicale

Une nouvelle manière de penser la cellule, c'est-à-dire l'étude de la fonction des gènes et de leurs produits dans la cellule, devrait avoir des répercussions bénéfiques pour notre compréhension de certaines manifestations pathologiques. L'hypercholestérolémie familiale étudiée par M. Brown et J. Goldstein à l'aide de méthodes utilisées en biochimie, en génétique et en biologie cellulaire, est maintenant mieux comprise. Les mutations que l'on observe dans la structure du récepteur des lipoprotéines de basse densité (LDL) sont variées : absence de synthèse, transport abortif vers la surface cellulaire, internalisation inefficace des LDL qui se fixent sur un récepteur muté, etc. La connaissance de l'origine de ces perturbations est essentielle pour concevoir des médicaments susceptibles de corriger ces défauts de fonctionnement des récepteurs.

On connaît aujourd'hui plusieurs maladies génétiques qui résultent d'un dysfonctionnement du trafic intracellulaire. La localisation ou le transport intracellulaire d'un récepteur, d'un enzyme, d'un canal, peut être modifiée par des mutations ponctuelles ou des délétions mises en évidence par les approches de la génétique. Les remarquables techniques disponibles pour cartographier les gènes et déterminer leur séquence, sont insuffisantes pour la recherche d'une solution thérapeu-

tique. Ces travaux doivent être prolongés par des recherches ayant pour but de mieux comprendre la fonction du produit d'un gène et sa contribution au fonctionnement des cellules qui l'expriment. C'est à ce prix, grâce à des procédés qui ne sont pas seulement ceux proposés par la thérapie génique, que la correction de défauts fonctionnels sera peut-être possible.

Le gène CFTR, responsable des manifestations physiopathologiques au cours de la mucoviscidose, en est un exemple. Une longue suite de travaux et de controverses a permis de conclure que le produit du gène CFTR est, comme on s'y attendait, un canal à chlore. Certains ont essayé de comprendre les conséquences des mutations observées dans ce gène : affectent-elles la fonctionnement de ce canal, ou sa localisation dans la cellule ? Les solutions thérapeutiques envisageables dépendent des réponses à ces questions. Si le canal est exprimé à la surface cellulaire, mais ne s'ouvre pas correctement, on peut espérer apporter une solution thérapeutique grâce à une substance pharmacologique capable de l'ouvrir. Si le canal, même fonctionnel à la surface cellulaire, n'y est pas exprimé en quantité suffisante en raison d'un problème de transport intracellulaire, la solution recherchée doit permettre de débloquent cette protéine du compartiment intracellulaire où elle est retenue pour restaurer son transport vers la surface cellulaire.

La découverte du gène de la dystrophine, responsable de la myopathie de Duchenne, et les analyses génétiques qui ont suivi ont soulevé une vague d'espoirs pour l'amélioration du sort des patients atteints de cette maladie. Curieusement, on n'a pas encore démontré la fonction exacte de la dystrophine qui permettrait d'expliquer la fragilité des cellules musculaires. Il est urgent d'imaginer une expérimentation qui fournira la preuve directe du lien qui existe entre les altérations de la structure de cette protéine et les manifestations physiopathologiques observées. Le fait qu'il existe des formes apparentées sinon très voisines de cette maladie attribuables à d'autres mutations dans des gènes codant pour d'autres protéines soulève l'inévitable question de l'origine multifactorielle des maladies génétiques. On ne s'est pas

suffisamment préoccupé de rechercher un test fonctionnel *in vitro* qui permettrait d'étudier les conséquences des mutations de la dystrophine et de définir son rôle biologique exact dans les myotubes. Un beau projet de recherche pour une équipe de biologistes cellulaires !...

Les recherches sur le cancer et les dérèglements de la prolifération cellulaire ont été bouleversées par la découverte des oncogènes puis des anti-oncogènes. Nombreux sont ceux qui à la pointe de ces travaux s'attendaient à ne découvrir que des facteurs de transcription localisés dans le noyau. La réalité est loin du schéma initial. Quiconque a essayé de localiser ces protéines dans la cellule a pu apprécier la diversité des distributions sub-cellulaires et des fonctions dans lesquelles elles interviennent. De plus, une mutation ponctuelle ou une délétion d'une protéine-clé est le plus souvent à l'origine d'un premier dérèglement, mais il faudra heureusement, souvent, plusieurs mutations de gènes indépendants pour que le comportement des cellules malignes devienne tout à fait anarchique et agressif. Il est impensable d'interpréter la fonction des oncogènes sans une connaissance préalable des gènes cellulaires correspondants. Lorsque l'oncogène Erb1 a été découvert, il eût été bien difficile de comprendre l'origine des perturbations observables dans les cellules qui l'expriment, si d'autres n'avaient exploré auparavant la structure et le fonctionnement des récepteurs du facteur de croissance EGF (*epidermal growth factor*). La découverte de nombreux autres facteurs responsables des transformations malignes n'échappe pas à cette singulière constatation.

Les molécules adhésives sont aussi des récepteurs de micro-organismes pathogènes (virus, bactéries, parasites). Ces organismes utilisent des molécules destinées à d'autres fonctions. Pour pénétrer dans une cellule, ces micro-organismes fabriquent des leurres qui ressemblent à des ligands essentiels. Pour mobiliser à leur profit les mécanismes déployés par les cellules, ces intrus sont capables de synthétiser des protéines homologues aux protéines cellulaires. Pour inhiber ces interactions inopportunes, une meilleure connaissance de la structure et de la fonction

de ces molécules n'est-elle pas indispensable ?

La pharmacie moderne est confrontée aux problèmes de la biodisponibilité des médicaments que les meilleurs chimistes ne peuvent résoudre sans coopérer avec les biologistes. Combien de substances pharmacologiquement actives dans des systèmes acellulaires se sont avérées incapables d'atteindre leurs cibles à la surface ou à l'intérieur des cellules malades ? Les barrières naturelles que forment les membranes des cellules épithéliales ou endothéliales sont de redoutables obstacles, mais combien efficaces, qui limitent le nombre de produits actifs *in vivo* !

Les structures de la recherche

Les progrès de la biologie cellulaire sont devenus indispensables aux progrès d'autres domaines des sciences du vivant et permettront d'accélérer les innovations dans le domaine biomédical.

Les travaux réalisés au Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire, décrits dans ce numéro, illustrent le fait que les grandes questions de biologie cellulaire sont étudiées au plus haut niveau à l'EMBL. Qu'en est-il dans le reste de l'Europe ? Existe-t-il des regroupements de cette importance et de cette qualité ? En Allemagne, outre l'EMBL, plusieurs instituts de recherche prestigieux ont regroupé au cours des dernières années des équipes dynamiques dont les responsables ont été formés en Europe mais surtout aux États-Unis. En Suisse, à Genève, Lausanne, Bâle et Zurich, on dénombre des départements de biologie cellulaire animés par des biologistes qui ont contribué à la redéfinition de ce domaine. Au Royaume-Uni, pays fier à juste titre de sa longue tradition scientifique et où la biochimie, la génétique et la biologie structurale comptent des groupes d'excellence, s'ouvrira prochainement un centre de biologie cellulaire dans lequel de jeunes biologistes, entourés d'ânés célèbres, sont maintenant rassemblés. A Milan, un institut consacré à la neuro-pharmacologie vient d'être fondé ; le responsable de ce centre est un biologiste cellulaire de renommée internationale.

Les centres de recherche en biologie les

plus productifs dans leur domaine sont ceux qui, à l'instar des physiciens, ont su regrouper des moyens et un savoir-faire diversifiés qui ont été à l'origine d'idées, puis de réalisations originales. En France, l'image de la biologie cellulaire contemporaine reste encore imprécise au niveau des instances de décision des organismes de recherche publics ou privés. Les quelques équipes qui ont acquis une compétence de niveau international dans un des thèmes de la biologie cellulaire sont encore trop rares et surtout dispersées. N'est-il pas temps de faire un effort d'organisation de la discipline en regroupant des équipes éprouvées et complémentaires, et des équipes plus jeunes, pour qu'en plus de leurs objectifs propres, elles puissent ensemble définir un horizon scientifique à la mesure d'une aventure collective, capable d'être un lieu de réelle création scientifique et donc un pôle pour les étudiants imaginatifs ? ■

Michel Bornens

Directeur de recherche au Cnrs, département biologie du cycle cellulaire et de la mobilité, Centre de génétique moléculaire, Cnrs UPR 2420, avenue de la terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

Daniel Louvard

Directeur de recherche au Cnrs, professeur à l'Institut Pasteur département de biologie moléculaire, unité de biologie des membranes, Cnrs URA 1149, 25, rue du docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

Jean-Paul Thiery

Directeur de recherche au Cnrs, Cnrs URA 1337, physiopathologie du développement du Cnrs et de l'École Normale Supérieure, 46, rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05, France.

RÉFÉRENCES

1. Kirschner MW, Mitchison T. Beyond self-assembly : from microtubules to morphogenesis. *Cell* 1986 ; 45 : 329-42.
2. Palade G. Intracellular aspects of the process of protein synthesis. *Science* 1975 ; 189 : 347-58.
3. Blodel G, Sabatini DD. Ribosome membrane interaction in eukaryotic cells. In : Mansan LA, ed. *Biomembranes*. New York : Plenum Press, 1971 ; 2 : 193.
4. Schatz PJ, Beckwith J. Genetic analysis of protein export in *Escherichia coli*. *Annu Rev Genet* 1990 ; 24 : 215-48.
5. Novick PJ, Ferro S, Scheckman R. Orders of events in the yeast secretory pathway. *Cell* 1981 ; 25 : 461-9.
6. Rothman JE, Orci L. Molecular dissection of the secretory pathway. *Nature* 1992 ; 355 : 409-15.
7. Hartwell LH. *Saccharomyces cerevisiae* cell cycle. *Bact Rev* 1974 ; 38 : 164-98.
8. Nurse P, Bissett Y. Gene required in G1 for commitment to cell cycle and in G2 for control of mitosis in fission yeast. *Nature* 1981 ; 292 : 448-60.
9. Masui Y, Markert C. Cytoplasmic control of nuclear behavior during meiotic maturation of frog oocytes. *J Exp Zool* 1971 ; 177 : 129-46.
10. Gerhart J, Wu M, Kirschner M. Cell cycle dynamics of an M-phase specific cytoplasmic factor in *Xenopus laevis* oocytes and eggs. *J Cell Biol* 1984 ; 98 : 1247-55.
11. Evans R, Rosenthal ET, Youngblom J, Distel D, Hunt T. Cyclin : a protein specified by maternal mRNA in sea-urchin eggs that is destroyed at each cleavage division. *Cell* 1983 ; 33 : 389-96.
12. Swenson KI, Farrell KM, Ruderman JV. The clam embryo protein cyclin A induces entry into M Phase and the resumption of meiosis in *Xenopus* oocytes. *Cell* 1986 ; 47 : 861-70.
13. Lee MG, Nurse P. Complementation used to clone a human homologue of the fission yeast cell cycle control gene *cdc2*. *Nature* 1987 ; 327 : 31-5.
14. Vale RD, Goldstein LS. One motor, many tails : an expanding repertoire of force-generating enzymes. *Cell* 1990 ; 60 : 883-5.
15. Bourne HR, David A, Sanders D, McCormick F. The GTPase superfamily : a conserved switch for diverse cell functions. *Nature* 1990 ; 348 : 125-32.
16. Edelman GM, Cunningham BA, Thiery JP. Morphoregulatory molecules. New York : John Wiley and Sons, 1990.
17. Edelman GM. Topobiology. New York : Basic Books, 1988.
18. Georgopoulos C. The emergence of the chaperone machines. *Trends Biochem Sci* 1992 ; 17 : 295-9.
19. Gurdon JB. The generation of diversity and pattern in animal development. *Cell* 1992 ; 68 : 185-99.

TIRÉS A PART

D. Louvard.