

Oncogènes et levure

Les levures sont des eucaryotes élémentaires chez lesquels rien de comparable au cancer ne peut être décrit. Elles possèdent néanmoins des gènes homologues des oncogènes décrits chez les vertébrés supérieurs, notamment deux gènes RAS, RAS 1 et RAS 2, dont la fonction a pu être récemment étudiée. Les résultats obtenus semblent très importants pour comprendre ce que pourraient être les mécanismes d'action de ces oncogènes.

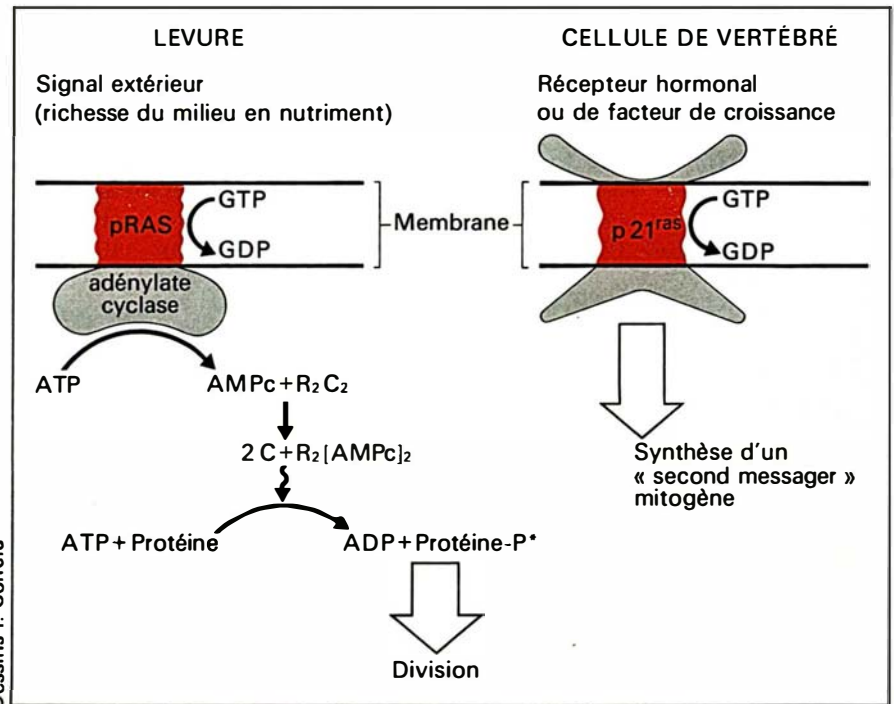
La délétion des deux gènes RAS de levure est habituellement létale pour l'organisme, mais peut être compensée partiellement par l'introduction dans le génome de la levure d'un gène ras humain, ce qui prouve l'identité fonctionnelle entre ces deux types de gènes. Si le gène ras humain utilisé pour transformer la levure est un oncogène activé, cloné à partir d'une tumeur maligne (l'activation est due à une mutation des codons 12 ou 61), le microorganisme sera incapable de cesser sa division et de sporuler dans des conditions de carence nutritionnelle. Le même résultat peut être obtenu en introduisant dans un gène RAS de levure une mutation homologue de celles responsables de l'activation des oncogènes animaux.

Les gènes ras (vertébrés) et RAS codent pour des protéines membranaires liant et hydrolysant le GTP, comme le font les protéines responsables de la transmission membranaire du signal hormonal, du récepteur situé sur la face externe, à l'adénylate-cyclase localisée à la face interne de la membrane cellulaire. Les levures ayant subi une délétion des deux gènes RAS n'ont plus cette activité sur le GTP et synthétisent extrêmement peu d'AMP cyclique, identiques en cela aux mutants CYR-1 qui sont déficients en adénylate-cyclase et ont une viabilité réduite. Les deux types d'altération (délétion des gènes RAS et mutation CYR-1) ne

suppriment cependant pas la viabilité de levures ayant la mutation BCY 1, c'est-à-dire une absence de sous-unité régulatrice de la protéine kinase stimulée par l'AMP cyclique. Il semble donc que dans la levure, la division est contrôlée par l'AMP cyclique. Un déficit en adénylate-cyclase, l'enzyme synthétisant ce produit, ou en les protéines RAS, activatrices de l'adénylate-cyclase, conduisent à une carence en AMPc, et donc à une impossibilité de se diviser normalement. L'AMP cyclique agit en se fixant sur la sous-unité régulatrice R des protéines kinases stimulées par l'AMPc, libérant la sous-unité catalytique active; il est donc inutile en cas de déficit en la sous-unité régulatrice, ce qui explique la viabilité des levures ayant à la fois la mutation BCY 1 et, soit la mutation CYR-1, soit une double délétion des gènes RAS. Les gènes RAS activés par mutagenèse dirigée, ou bien RAS humain

spontanément activés de tissus cancéreux, stimuleraient en permanence l'adénylate-cyclase, la synthèse non inhibable d'AMPc expliquant l'impossibilité pour ces cellules de cesser leur division et de sporuler. Chez les vertébrés, l'activation oncogénique de ras (mutation des codons 12 ou 61) conduirait à la stimulation permanente d'un système producteur d'un signal mitogénique non encore identifié dont l'action serait similaire à celle de l'AMP cyclique dans la levure. A.K.

1. Katakawa T, Powers S, Cameron S, *et al.* Functional homology of mammalian and yeast RAS genes. *Cell* 1985; 40: 19-26.
2. Tatchell K, Chaleff DT, De Feo-Jones D, Scolnick EM. Requirement of either of a pair of Ras-related genes of *Saccharomyces cerevisiae* for spore viability. *Nature* 1984; 309: 523-7.
3. Toda T, Uno I, Ishikawa T, *et al.* In yeast, RAS proteins are controlling elements of adénylate cyclase. *Cell* 1985; 40: 27-36.



Dessins I. Correia

Figure 1. Fonction du gène RAS de levure, et hypothèse quant à l'action du gène ras animal.

R : sous-unité régulatrice de la protéine kinase déficiente dans les mutants BCY-1.

C : sous-unité catalytique de la protéine kinase.

pRAS : produit du gène RAS de levure.

Protéine-P* : protéine cible phosphorylée par la sous-unité C de la protéine kinase.

p21^{ras} : produit du gène ras de vertébrés dont le poids moléculaire est de 21 000.