

L'oncogène c-mos est en fait le CSF (cytostatic factor), un inhibiteur de la méiose

Le gène cellulaire *c-mos*, codant pour la phosphoprotéine pp39^{mos}, est l'équivalent de l'oncogène *v-mos* du virus du sarcome murin de Moloney. Chez *Xenopus*, alors que le messager *c-mos* est présent très précocement au cours de l'ovogenèse et jusqu'à la gastrulation, la protéine pp39^{mos} ne s'accumule qu'après exposition de l'œuf à la progestérone, et disparaît 30 minutes après fertilisation, ce qui témoigne d'un étroit contrôle traductionnel. Le produit pp39^{mos} est aussi une protéine kinase spécifique des résidus sérines et thréonine. Deux équipes associées, l'une japonaise (Tsukuba, Ibaraki) et l'autre américaine (NCI, Frederick, MD) viennent de démontrer le mécanisme contrôlant l'accumulation et la disparition de pp39^{mos}, ainsi que son probable rôle physiologique [1, 2]. L'activation de l'ovocyte par pénétration d'un spermatozoïde provoque une élévation transitoire de la concentration du calcium cytosolique et l'activation de la calpaïne, une protéase qui détruit pp39^{mos} [1]. Puisque la fertilisation entraîne aussi l'achèvement de la deuxième division méiotique, bloquée en métaphase dans l'ovocyte non fécondé chez les vertébrés (comme les amphibiens et la souris), les auteurs se sont demandé si la dégradation de pp39^{mos} n'était pas responsable de ce déblocage de la division cellulaire. De fait, l'injection de messager *c-mos* dans un blastomère d'un embryon au stade deux cellules provoque l'arrêt de sa division, comme le fait l'injection dans cette même cellule de cytoplasme d'ovocyte non fécondé ; c'est d'ailleurs ce dernier type d'expérience qui permit d'aboutir à la découverte de l'activité CSF. L'activité antimitotique disparaît cependant lorsque le cytoplasme d'ovocyte est prétraité avec un anticorps anti-

pp39^{mos} [2]. Le comportement de CSF/pp39^{mos}, une protéine kinase dégradée lors de la fertilisation et du passage de la métaphase à l'anaphase, n'est pas sans rappeler celui

de MPF (*maturation/mitosis promoting factor*) dont Marcel Dorée et Christian Le Peuch ont longuement parlé dans ces colonnes (*m/s* n° 1, vol. 6, p. 8 et 10). MPF est formé d'un

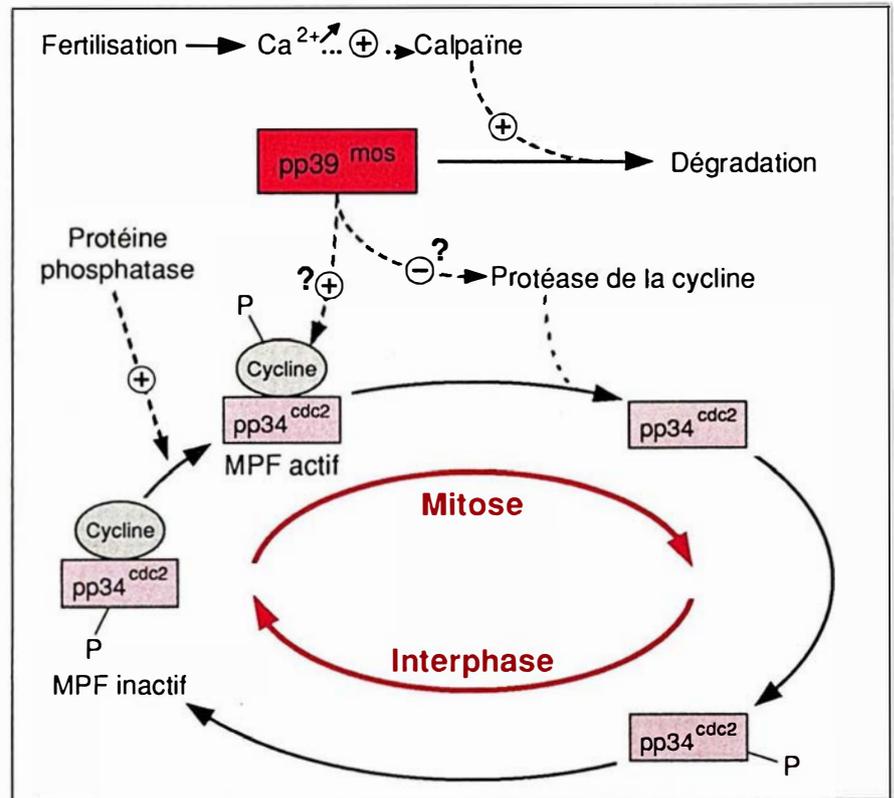


Figure 1. **Interactions possibles entre le MPF et le produit de l'oncogène cellulaire c-mos.** Au début de la mitose, le complexe p34^{cdc2}/cycline est activé par déphosphorylation sous l'action d'une protéine phosphatase. La cycline est phosphorylée par p34^{cdc2} elle-même, éventuellement par d'autres kinases telle pp39^{mos}. Le MPF est stabilisé sous une forme active par pp39^{mos}, soit par l'intermédiaire de la phosphorylation de la cycline, soit par celui d'une inactivation (par phosphorylation) de la protéase destructrice de la cycline. Lors de la fertilisation, l'élévation transitoire du calcium cytosolique active la protéase calpaïne qui digère pp39^{mos}. Parallèlement, sans que le rapport entre les deux événements soit clair, la cycline est également dégradée par sa protéase spécifique. A la fin de la mitose pp34^{cdc2} est rapidement phosphorylée, prête à s'associer à de nouvelles molécules de cycline.

complexe entre la protéine kinase pp34^{cdc2} et une cycline ; il est activé par déphosphorylation au début du cycle cellulaire (phase G1) et inactivé lors de la transition métaphase → anaphase par dégradation protéolytique de la cycline, par un système différent de la calpaïne [1]. La présence de CSF/pp39^{mos} semble stabiliser le complexe de pp34^{cdc2}/cycline. Comme, d'autre part, des mutants de cycline la rendant résistante à la dégradation protéolytique bloquent la cellule en métaphase, ce qui est aussi l'action de CSF/pp39^{mos}, on peut suggérer que cette dernière kinase agit par l'intermédiaire de MPF, peut-être en phosphorylant la cycline, l'amenant alors à résister à sa protéase spécifique, ou bien en inactivant par phosphorylation cette protéase. Cependant, la dégradation du MPF après fertilisation de l'ovocyte est légèrement plus rapide que celle du CSF/pp39^{mos}. On ne peut néanmoins éliminer l'hypothèse selon laquelle, avant que d'être dégradé, pp39^{mos} perd son activité de tyrosine kinase, cessant alors de protéger la cycline, ou bien amenant à la déphosphorylation activatrice de la protéase détruisant la cycline [3].

Une autre question reste mystérieuse : comment un inhibiteur de la division cellulaire comme pp39^{mos} peut-il se comporter comme une oncogène ? L'une des hypothèses serait que la stabilisation de MPF, faisant entrer les cellules dans le cycle cellulaire mais les bloquant en métaphase, conduite à une haute fréquence d'échappements à ce blocage, éventuellement associés à des remaniements chromosomiques, et à l'émergence de ce fait de clones cancéreux.

A. K.

1. Watanabe N, Vande Woude GF, Ikawa Y, Sagata N. Specific proteolysis of the *c-mos* proto-oncogene product by calpain in fertilization of *Xenopus* eggs. *Nature* 1989 ; 342 : 505-11.

2. Sagata N, Watanabe N, Vande Woude GF, Ikawa Y. The *c-mos* proto-oncogene product is a cytosolic factor responsible for meiotic arrest in vertebral eggs. *Nature* 1989 ; 342 : 512-8.

3. Hunt T. Under arrest in the cell cycle. *Nature* 1989 ; 342 : 483-4.

m/s n° 2 vol. 6, février 90

■■■ Les mutations de l'anti-oncogène *p53* se confirment être d'une très grande fréquence dans les cancers humains. Dans une brève récente de *m/s*, nous nous faisons l'écho de l'hypothèse selon laquelle les nombreux cancers humains associés à des « pertes d'hétérozygotie », c'est-à-dire à des pertes d'allèle, intéressant le bras court du chromosome 17 pouvaient comporter des altérations de l'anti-oncogène *p53* (*m/s* n° 8, vol. 5, p. 598), localisé en 17p 13.1. Six laboratoires américains associés viennent maintenant de confirmer cette hypothèse en analysant 22 tumeurs de types souvent associés à des pertes d'allèles du chromosome 17 (sein, poumon, cerveau, côlon) [1]. De fait, 19 de ces tumeurs comportaient de telles anomalies chromosomiques et 16 d'entre elles possédaient un gène *p53* muté. Trois échantillons avaient conservé les deux groupes d'allèles correspondant aux bras courts des deux chromosomes 17 ; une fois, la séquence de l'ADN codant pour *p53* était normale, une fois existait une mutation homozygote et une fois une mutation hétérozygote. L'évolution la plus habituelle des altérations du gène *p53* semble donc être l'apparition première d'une mutation du gène, dont l'effet pourrait être dominant par interférence entre le produit muté et le produit normal, comme nous l'avons décrit précédemment (*m/s* n° 8, vol. 5, p. 598) ; secondairement, une perte d'allèle rendant la tumeur « hémizygotique », pour l'allèle muté, coïnciderait avec une exacerbation de la tumorigénicité. Une autre possibilité pourrait être, par conversion génique ou réarrangement, le transfert de l'allèle muté au chromosome initialement intact.

[1. Nigro JM, et al. *Nature* 1989 ; 342 : 705-8.]

■■■ Un facteur neurotrophique qui mérite bien son nom, c'est celui (encore non identifié) que les glandes salivaires produisent à l'usage des axones du système sympathique qui les innervent. En manipulant chirurgicalement la taille des glandes salivaires, ou le nombre d'axones qui les

innervent, on altère le rapport entre le nombre des axones et la quantité de tissu à innover, avec pour conséquence des changements notables dans les quantités de facteurs neurotrophiques disponibles. On peut de cette façon rechercher les effets de l'« abondance » ou de la « malnutrition » sur les fibres nerveuses. Qu'arrive-t-il quand on reçoit deux fois plus de nourriture que la normale ? Axone ou pas, la réponse est la même... on grossit ! [1] Mais il ne s'agit pas là que d'une différence esthétique, il existe d'importantes corrélations fonctionnelles. Les axones contenus dans les nerfs périphériques sont entourés de cellules gliales, les cellules de Schwann. Lorsqu'ils sont de fin calibre, les cellules de Schwann ne constituent qu'une simple couverture ; au contraire, lorsqu'ils sont plus gros, les mêmes cellules forment une gaine de myéline serrée autour de la membrane axonale. On ne savait pas précisément quels facteurs étaient en cause dans cette myélinisation sélective. Ce que James Voyvodic montre ici, c'est que l'accroissement de la taille est un facteur suffisant pour provoquer la formation de la gaine : des axones sympathiques, normalement fins et non myélinisés, se retrouvent myélinisés lorsqu'ils grossissent. Or, la gaine de myéline n'est pas qu'une enveloppe de protection. Sa présence modifie le fonctionnement axonal en accroissant considérablement la vitesse de conduction des influx nerveux. L'avantage de la combinaison de ces deux phénomènes — ajustement du calibre axonal à la taille de la cible, myélinisation en fonction du calibre — se trouve vraisemblablement dans la grande flexibilité donnée au système nerveux pour s'adapter à l'évolution de l'environnement. Au cours du développement, ce mécanisme permet sans doute au système nerveux de limiter l'effet de l'augmentation des distances en l'accompagnant d'un accroissement des vitesses de conduction.

[1. Voyvodic JT. *Nature* 1989 ; 342 : 430-2.]