

## RÉFÉRENCES

- Venteclef N, Jakobsson T, Ehlund A, et al. GPS2-dependent corepressor/SUMO pathways govern anti-inflammatory actions of LRH-1 and LXRbeta in the hepatic acute phase response. *Genes Dev* 2010 ; 24 : 381-95.
- Toubal A, Clement K, Fan R, et al. SMRT-GPS2 corepressor pathway dysregulation coincides with obesity-linked adipocyte inflammation. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 362-79.
- Calay ES, Hotamisligil GS. Turning off the inflammatory, but not the metabolic, flames. *Nat Med* 2013 ; 19 : 265-7.
- Liao X, Sharma N, Kapadia F, et al. Kruppel-like factor 4 regulates macrophage polarization. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 2736-49.
- Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, et al. TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : E146-150.
- Mack GS. Epigenetic cancer therapy makes headway. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98 : 1443-4.
- Bantscheff M, Hopf C, Savitski MM, et al. Chemoproteomics profiling of HDAC inhibitors reveals selective targeting of HDAC complexes. *Nat Biotechnol* 2011 ; 29 : 255-65.

## NOUVELLE

### Ramollir le cortex

#### Un prérequis à l'asymétrie de la division ovocytaire

Agathe Chaigne<sup>1,2</sup>, Marie-Hélène Verlhac<sup>1,2</sup>,  
Marie-Emilie Terret<sup>1,2</sup>

> Former un embryon diploïde nécessite la mise en commun de la moitié des génomes du père et de la mère. La différenciation des gamètes (ovocyte et spermatozoïde) s'accompagne donc d'une réduction du nombre de chromosomes pour passer d'une cellule diploïde à une cellule haploïde. Cette réduction du matériel génétique se produit lors de la méiose et s'accompagne d'une division cellulaire et d'une spécialisation indispensables au développement du nouvel individu. Chez la femelle, tout en éliminant la moitié du génome, l'ovocyte conserve un maximum de cytoplasme contenant les réserves stockées lors de sa croissance, ce qui est indispensable pour toutes les espèces à développement externe où l'embryon se développe uniquement grâce à ces réserves accumulées. Comment ce partitionnement inégal est-il réalisé dans l'ovocyte de mammifère ?

#### La division de l'ovocyte, une division asymétrique

La méiose commence avant la naissance dans les gonades embryonnaires ; les ovocytes restent bloqués en prophase de première division (méiose I)

jusqu'à la puberté chez les mammifères. Puis, tous les mois, un pic de LH (hormone lutéinisante) provoque la reprise de la méiose et sa dernière étape, la maturation méiotique. Le premier événement remarquable est la rupture de l'enveloppe nucléaire (NEBD : *nuclear envelope breakdown*) qui est suivie par la formation d'un fuseau de microtubules autour des chromosomes répliqués et appariés au niveau des chiasma (Figure 1). Ce fuseau se forme à l'emplacement du noyau, quasiment au centre de la cellule. Chez la souris, cinq à six heures après NEBD, le fuseau migre selon son grand axe vers le cortex le plus proche [1], et, huit à neuf heures après NEBD, une première division asymétrique a lieu avec expulsion d'un premier globule polaire contenant la moitié des chromosomes homologues et une quantité de cytoplasme réduite à son minimum. Le fuseau de deuxième division méiotique se reforme directement excentré et parallèle au cortex. L'ovocyte reste bloqué en attente de la fécondation, qui déclenchera l'achèvement de la méiose avec l'expulsion du second globule polaire contenant la moitié des chromatides sœurs.

<sup>1</sup> Centre interdisciplinaire de recherche en biologie, CNRS-UMR7241, Inserm-U1050, Équipe labellisée Ligue contre le cancer, Collège de France, 11, place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France.

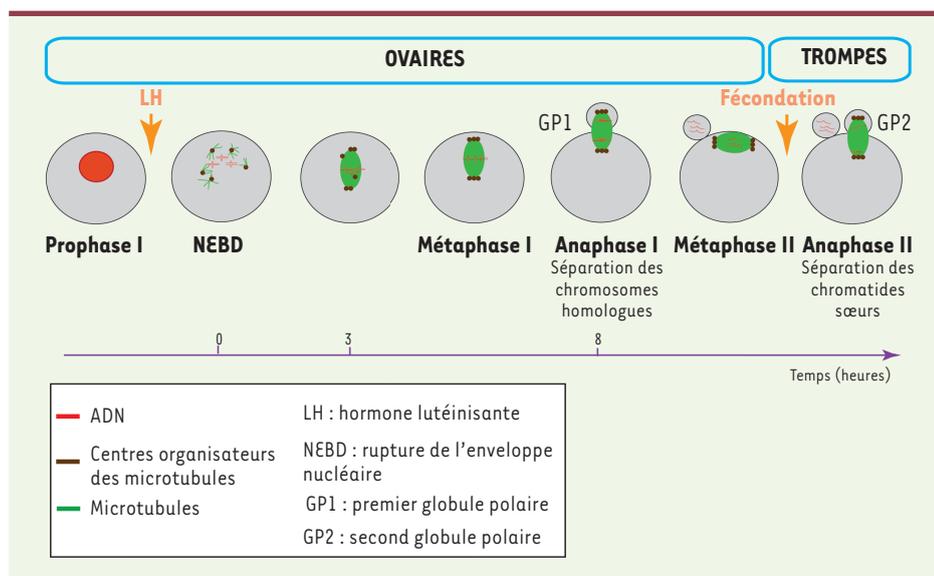
<sup>2</sup> Memolife Laboratory of Excellence and Paris Science Lettre, Paris, F-75005, France.  
[marie-emilie.terret@college-de-france.fr](mailto:marie-emilie.terret@college-de-france.fr)  
[marie-helene.verlhac@college-de-france.fr](mailto:marie-helene.verlhac@college-de-france.fr)

L'asymétrie des divisions méiotiques est permise par le positionnement périphérique des fuseaux de division dans cette très grosse cellule de 80 µm de diamètre. Quels sont les mécanismes de positionnement du fuseau ?

#### Les mécanismes de positionnement du fuseau

Lors de la division des cellules somatiques, le fuseau est positionné grâce aux microtubules astraux, nucléés par les centrosomes qui organisent également pôles et microtubules du fuseau. Les ovocytes sont dépourvus de centrosomes canoniques et possèdent à la place des MTOC (*microtubule organizing centers*) dépourvus de centrioles. Le positionnement du fuseau ne dépend donc pas des microtubules, mais de l'actine [1, 2].

En prophase, les ovocytes présentent un réseau de microfilaments d'actine très dense qui se désagrège à NEBD [3], puis réapparaît progressivement formant un réseau cytoplasmique très dynamique comprenant également une cage d'actine entourant le fuseau de microtubules [4, 5] (Figure 2A). Ce réseau dépend de la formine-2, un nucléateur



**Figure 1. Principaux événements de la maturation méiotique de l'ovocyte de souris.** L'ovocyte est arrêté dans l'ovaire en prophase de première division de méiose (prophase I). La maturation méiotique est déclenchée par le pic de LH (hormone lutéinisante) qui provoque la rupture de l'enveloppe nucléaire (NEBD). Le fuseau de microtubules est formé environ trois heures après NEBD et il migre au cortex à partir de NEBD + 6 h. L'anaphase I, qui consiste en la séparation des chromosomes homologues, est suivie de la cytokinèse, ici l'extrusion du premier globule polaire (GP1). Le fuseau se reforme ensuite parallèlement au cortex, et

l'ovocyte reste arrêté en métaphase II. L'anaphase II, qui séparera les chromatides sœurs, sera déclenchée dans les trompes par la fécondation, menant à l'extrusion du second globule polaire (GP2).

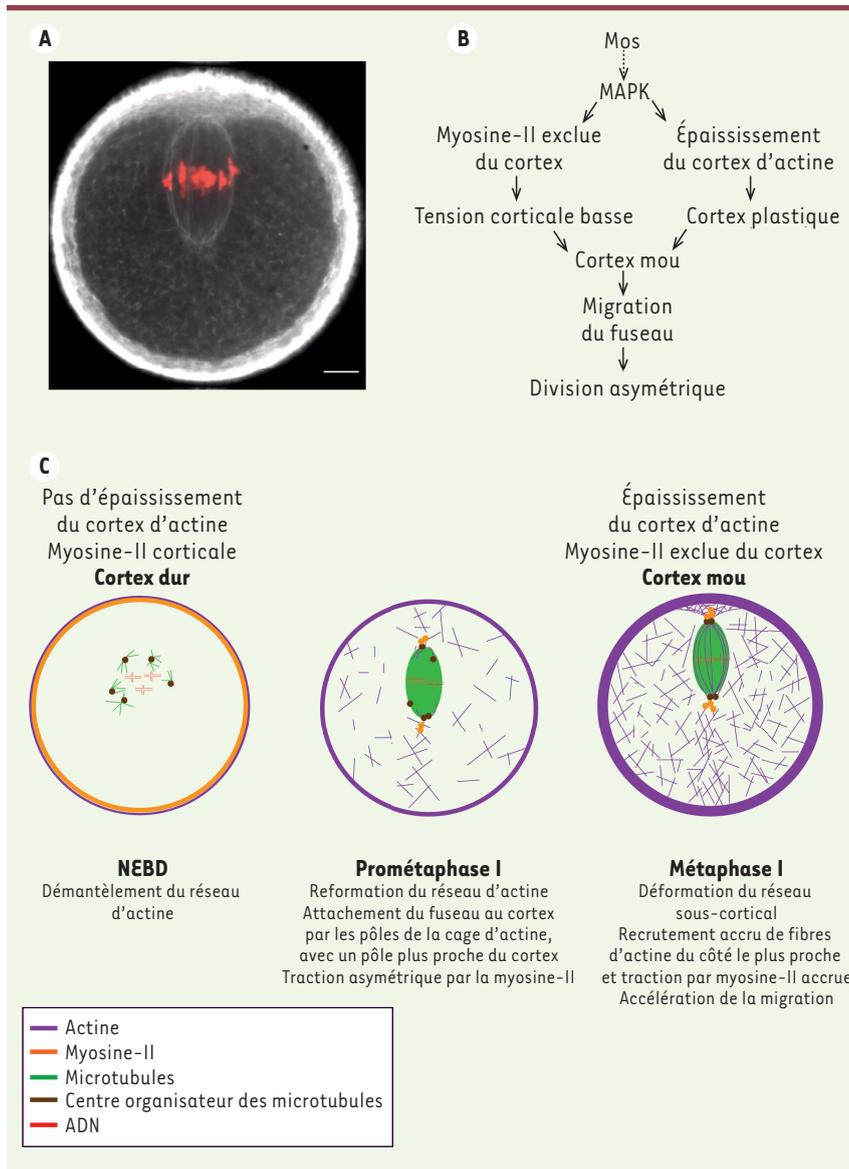
de filaments droits d'actine [4-7], de spire 1/2 [8] et d'un ensemble de vésicules qui sont situées aux nœuds du réseau d'actine et qui recrutent ces nucléateurs [9]. Ce réseau d'actine et sa dynamique sont indispensables à la migration du fuseau puisque dans des ovocytes ne possédant pas la formine-2 [4, 5], ou possédant une quantité diminuée de spire 1/2 [8], ou dont la dynamique de l'actine est abolie [10], le fuseau ne migre pas à la périphérie (ou cortex) de l'ovocyte. Par ailleurs, le positionnement du fuseau dépend également de la voie *mos*/MAPK (*mitogen activated protein kinase*) [1].

### Un cortex mou participe au positionnement asymétrique du fuseau

Très récemment, un autre réseau d'actine a été observé : un épaissement du cortex d'actine, détectable trois heures après NEBD et atteignant une épaisseur maximale de 4  $\mu\text{m}$  avant l'expulsion du globule polaire (Figure 2A) [11]. Cet épaissement est nucléé par le nucléateur de filaments branchés Arp2/3 (*actin related protein 2 et 3*) ; il est également contrôlé par la voie *mos*/MAPK et est indispensable à la migration du fuseau [11].

Malgré la présence de ce réseau très épais, il a été montré par la technique d'aspiration à l'aide de micropipettes que dans les ovocytes de souris, la tension du cortex diminue au cours de la maturation méiotique [12]. Au contraire, la tension corticale augmente dans les cellules somatiques qui se divisent, leur permettant de s'arrondir et de positionner leur fuseau via l'interaction entre microtubules astraux et cortex rigide. Afin de comprendre ce paradoxe, nous avons mesuré la tension corticale dans différentes conditions : dans des ovocytes contrôles (*wt*), qui présentent à la fois un réseau de microfilaments cytoplasmiques et un épaissement cortical en fin de méiose I, dans des ovocytes dépourvus de réseau cytoplasmique (*formine-2*<sup>-/-</sup>), ou d'épaissement cortical (*mos*<sup>-/-</sup>). La tension corticale est élevée en prophase dans ces trois cas, mais pour les ovocytes *wt* et *formine-2*<sup>-/-</sup>, elle diminue pendant la maturation méiotique. Au contraire, elle reste élevée dans les ovocytes dépourvus d'épaissement cortical (*mos*<sup>-/-</sup>). Comment expliquer cette chute de tension ? La myosine-II agit en coordination avec l'actine pour exercer des forces au sein de nombreux types

cellulaires ; en particulier ces protéines sont responsables de l'augmentation de la tension corticale dans la plupart des cellules mitotiques. Dans les ovocytes, la myosine-II est enrichie au cortex des ovocytes en prophase contribuant ainsi à une tension élevée, puis elle est progressivement exclue du cortex, ce qui est reflété par la chute de tension corticale dans les stades tardifs de la méiose I. Cet événement est également contrôlé par la voie *mos*/MAPK [11] ; ainsi dans les ovocytes *mos*<sup>-/-</sup> dépourvus d'épaissement cortical, la myosine-II est toujours enrichie au cortex en méiose I, ce qui corrèle avec le maintien d'une tension corticale élevée. En outre, l'épaissement du cortex d'actine contribue également à ramollir le cortex en augmentant sa plasticité, c'est-à-dire sa capacité à être déformé et à conserver la déformation (Figure 2B). Ce ramollissement est indispensable à la migration du fuseau puisque durcir le cortex artificiellement l'empêche [11]. Comment expliquer que ramollir le cortex soit indispensable à la migration du fuseau ? Tout d'abord, il faut comprendre les forces mises en jeu. Le réseau cytoplasmique nucléé par la formine-2 joue un rôle précoce dans la mise en



**Figure 2. Ramollir le cortex : un prérequis à l'asymétrie de la division ovocytaire.** **A.** Réseaux d'actine dans un ovocyte en fin de méiose I (actine en blanc, chromosomes en rouge ; barre d'échelle : 10  $\mu$ m). **B.** Rôle central de *mos* dans l'asymétrie de la division de l'ovocyte de souris en méiose I. *Mos* active la voie des MAPkinases, qui contribue à ramollir le cortex en délocalisant la myosine-II du cortex et en activant la nucléation d'un épaississement du cortex d'actine. Ce ramollissement est indispensable à la migration du fuseau au cortex. **C.** Modèle : pourquoi ramollir le cortex pour faire migrer le fuseau ? Le fuseau se forme où se trouvait le noyau c'est-à-dire légèrement excentré. Il est progressivement accroché par ses deux pôles au cortex dans un réseau d'actine en formation, avec de la myosine II aux pôles. Du fait de la plus grande proximité d'un des pôles au cortex, l'amplitude de la force de traction est asymétrique ce qui met le fuseau en mouvement. Le cortex mou se déforme en retour, ce qui permet le recrutement de plus de fibres d'actine, l'amplification du mouvement, et finalement la migration du fuseau jusqu'au cortex.

mouvement initiale du fuseau [4, 5, 13]. Le fuseau, au départ un peu excentré, est tiré par l'interaction entre actine et myosine-II se situant aux pôles du

fuseau [5, 6, 11, 14]. Cette traction s'exerce des deux côtés du fuseau, mais un pôle étant initialement plus proche du cortex, la force est plus grande de

ce côté [15]. La force de traction qui s'exerce sur le fuseau agit en retour sur le cortex de l'ovocyte, provoquant une déformation de l'épaississement du cortex d'actine (Figure 2A). D'après un modèle mathématique soutenu par les mesures de tension, si la tension est trop forte (cas des *mos*<sup>-/-</sup>), le cortex ne peut pas se déformer et amplifier le mouvement du fuseau ; la vitesse du fuseau reste faible, ce qui expliquerait que dans les ovocytes *mos*<sup>-/-</sup>, le fuseau demeure central pendant le temps de la division. En conditions physiologiques, le cortex se déforme asymétriquement, permettant le recrutement de plus de fibres d'actine et une amplification du mouvement : le fuseau accélère vers le cortex en fin de méiose I [1, 5, 13] (Figure 2C).

### Conclusion

Dépourvus des centrosomes qui positionnent les fuseaux des cellules somatiques, les ovocytes possèdent des mécanismes originaux actine-dépendants assurant l'asymétrie de leurs divisions, en modulant en particulier les propriétés physiques du cortex. Il est intéressant de remarquer que l'exclusion de la myosine-II du cortex ainsi que l'épaississement d'actine permettant de ramollir le cortex et faire migrer le fuseau sont tous les deux contrôlés par la même voie de signalisation, la voie *mos*/MAPK (Figure 2B). En outre, l'augmentation de la plasticité en fin de méiose I pourrait également jouer un rôle dans l'expulsion d'un petit globe polaire, assurant un maintien de la déformation locale du cortex pendant la cytokinèse. Ainsi la voie des MAPK, une voie ubiquitaire essentielle notamment dans la communication entre cellules, permettrait la coordination temporelle entre deux événements successifs au sein d'une même cellule.  $\diamond$

### Cortex softening: a prerequisite for the asymmetry of oocyte first division

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.



## REMERCIEMENTS

Ce travail est financé par la Ligue nationale contre le cancer (EL2012/LNCC/MHV). Agathe Chaigne est financée par l'École Normale Supérieure (ENS) de Paris.

## RÉFÉRENCES

- Verlhac M-H, Lefebvre C, Guillaud P, et al. Asymmetric division in mouse oocytes: with or without Mos. *Curr Biol* 2000 ; 10 : 1303-6.
- Longo F, Chen D. Development of cortical polarity in mouse eggs: Involvement of the meiotic apparatus. *Dev Biol* 1985 ; 107 : 382-94.
- Azoury J, Lee KW, Georget V, et al. Symmetry breaking in mouse oocytes requires transient F-actin meshwork destabilization. *Development* 2011 ; 138 : 2903-8.
- Azoury J, Lee KW, Georget V, et al. Spindle positioning in mouse oocytes relies on a dynamic meshwork of actin filaments. *Curr Biol* 2008 ; 18 : 1514-9.
- Schuh M, Ellenberg J. A New model for asymmetric spindle positioning in mouse oocytes. *Curr Biol* 2008 ; 18 : 1986-92.
- Dumont J, Million K, Sunderland K, et al. Formin-2 is required for spindle migration and for the late steps of cytokinesis in mouse oocytes. *Dev Biol* 2007 ; 301 : 254-65.
- Leader B, Lim H, Carabatsos MJ, et al. Formin-2, polyploidy, hypofertility and positioning of the meiotic spindle in mouse oocytes. *Nat Cell Biol* 2002 ; 4 : 921-8.
- Pfender S, Kuznetsov V, Pleiser S, et al. Spire-type actin nucleators cooperate with formin-2 to drive asymmetric oocyte division. *Curr Biol* 2011 ; 21 : 955-60.
- Schuh M. An actin-dependent mechanism for long-range vesicle transport. *Nat Cell Biol* 2011 ; 13 : 1431-6.
- Holubcová Z, Howard G, Schuh M. Vesicles modulate an actin network for asymmetric spindle positioning. *Nat Cell Biol* 2013 ; 15 : 937-47.
- Chaigne A, Campillo C, Gov NS, et al. A soft cortex is essential for asymmetric spindle positioning in mouse oocytes. *Nat Cell Biol* 2013 ; 15 : 958-66.
- Larson SM, Lee HJ, Hung PH, et al. Cortical mechanics and meiosis II completion in mammalian oocytes are mediated by myosin-II and ezrin-radixin-moesin (ERM) proteins. *Mol Biol Cell* 2010 ; 21 : 3182-92.
- Yi K, Rubinstein B, Unruh JR, et al. Sequential actin-based pushing forces drive meiosis I chromosome migration and symmetry breaking in oocytes. *J Cell Biol* 2013 ; 200 : 567-76.
- Simerly C, Nowak G, Lanerolle P de, et al. Differential expression and functions of cortical myosin IIA and IIB isoforms during meiotic maturation, fertilization, and mitosis in mouse oocytes and embryos. *Mol Biol Cell* 1998 ; 9 : 2509-25.
- Maro B, Verlhac MH. Polar body formation: new rules for asymmetric divisions. *Nat Cell Biol* 2002 ; 4 : E281-E283.

## NOUVELLE

### Le ribosome

#### Un nouvel acteur de la tumorigenèse ?

Virginie Marcel, Frédéric Catez, Hichem C. Mertani, Jean-Jacques Diaz

Centre de recherche en cancérologie de Lyon, UMR Inserm 1052 CNRS 5286, Centre Léon Bérard, 28, rue Laennec, F-69373, Lyon, France ; Université de Lyon, F-69003, Lyon, France ; Université Lyon 1, ISPB, Lyon, F-69622, France, F-69000 Lyon, France.  
[jean-jacques.diaz@lyon.unicancer.fr](mailto:jean-jacques.diaz@lyon.unicancer.fr)

> Identifiés dans les années 1950, les ribosomes sont des complexes ribonucléoprotéiques qui traduisent les ARN messagers (ARNm) en protéines. Depuis, d'importants efforts ont été consacrés à déterminer la structure tridimensionnelle des ribosomes. Cette structure a d'abord été obtenue pour les ribosomes procaryotes et a été récompensée par le prix Nobel de chimie en 2009 (V. Ramakrishnan, T.A. Steitz et A.E. Yonath, voir [1]). Nous disposons aujourd'hui des structures atomiques des ribosomes de nombreux organismes procaryotes et eucaryotes, y compris humain, et d'une première vision de la dynamique du mécanisme moléculaire de lecture du code génétique et de synthèse des protéines.

Ces dernières années ont également vu l'émergence de caractéristiques inattendues des ribosomes, qui ouvrent de nouvelles perspectives dans la compréhension de leur rôle biologique. En effet, les ribosomes montrent une certaine hétérogénéité de composition selon les cellules, et participent directement à la régulation de la synthèse protéique. Le ribosome serait une « plate-forme de régulation » intervenant dans l'efficacité, la spécificité et la fidélité de traduction, ainsi que dans les modifications réversibles et irréversibles des protéines. La diversité de composition et la dynamique de structure du ribosome seraient à l'origine de ses multiples fonctions, et, suite à des altérations, favoriserait le développement de pathologies.

#### Ribosome et régulation de la traduction

Le ribosome humain est composé de 80 protéines et de quatre ARN ribosomiques (ARNr) organisés en deux sous-unités (40S et 60S) [2]. Le cœur du ribosome, qui comporte les sites catalytiques (centre de décodage et centre de transfert de la liaison peptidique), présente une structure quasi-identique de la bactérie à l'homme. L'activité catalytique du ribosome est portée par les ARNr, qui, en association avec les protéines ribosomiques, vérifient l'appariement codon : anti-codon et assurent la formation de la liaison peptidique. Les modifications chimiques des ARNr influencent leurs structures, les interactions ARN : ARN et ARN : protéines, et contrôlent ainsi leurs fonctions. À ce