

Comparaison mitose-méiose : nuances subtiles pour le passage G1 → phase S

Chez les eucaryotes, le cycle cellulaire est sous la dépendance de contrôles transcriptionnels découverts en grande partie grâce aux travaux réalisés chez la levure.

Chez *Saccharomyces cerevisiae*, les mécanismes moléculaires régissant les phases du cycle G1, S, G2, (G pour *gap* et S pour synthèse de l'ADN) et la phase M (mitose ou méiose) font intervenir de nombreux facteurs. En phase G1, il s'agit principalement de protéine-kinases, sous la dépendance de cyclines (cdk) dont l'entrée en scène est chronologiquement programmée. Ainsi, à la kinase Cdc28, s'associent neuf cyclines qui déterminent ses fonctions selon les phases du cycle. Au cours de la mitose et de la division réductionnelle de la méiose, le passage de la phase G1 à la phase S est un moment essentiel où se produit l'activation d'un SPF (facteur promouvant la phase S) à partir duquel démarre la réplication de l'ADN [1].

Modèle moléculaire de la transition G1 → S dans la mitose

Il est aujourd'hui assez bien connu. Le complexe SPF comprend une protéine kinase, la Cdc28 (pour *cell division cycle*) ainsi que deux cyclines de type B, Clb5 et Clb6 auxquelles elle est liée. Jusqu'à la phase S, les cyclines sont associées à un inhibiteur Sic1 (inhibiteur de la phase S). La dégradation de ce dernier nécessite l'interaction de Cdc28 avec d'autres cyclines spécifiques de la phase G1 tardive, Cln1 et Cln2 (figure 1, A).

Chez les mutants dépourvus en Clb5 et Clb6, la phase S est bloquée mais seulement de façon transitoire. En effet, elle se produit ultérieurement grâce à d'autres cyclines de type B, les Clb de 1 à 4, qui entrent en jeu

plus tard dans le cycle cellulaire mais qui sont néanmoins aptes à remplir cette fonction. Dans le déroulement de la méiose les éléments contrôlant

la phase de transition sont moins bien connus et différent, en partie du moins, des phénomènes mitotiques.

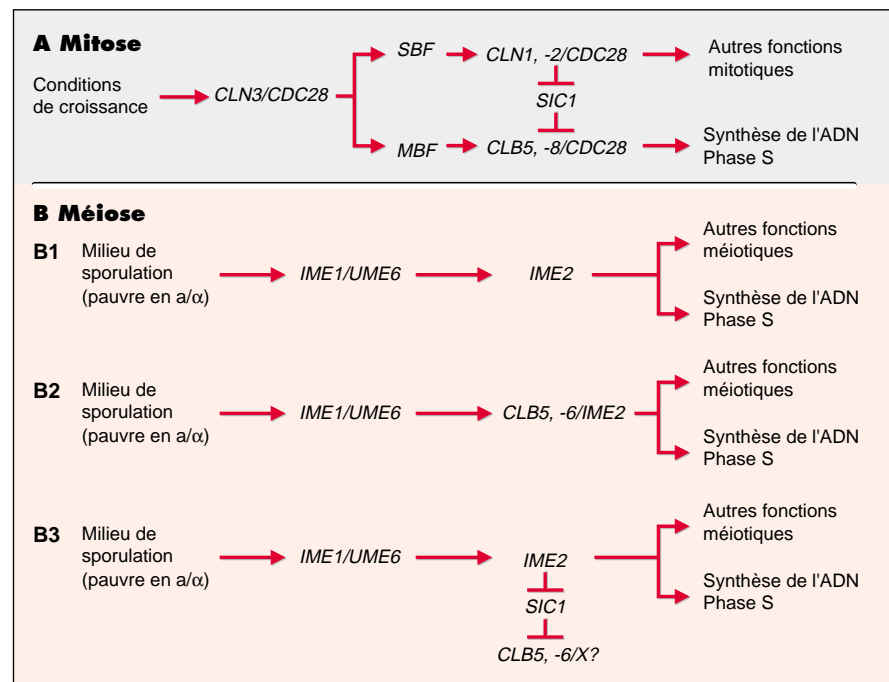


Figure 1. **Modèles comparatifs du passage G1 → S mitotique (A) et méiotique (B).** **A. Passage mitotique de la phase G1 à la phase S.** Les facteurs de transcription spécifiques de la fin de la phase G1, SBF et MBF stimulent non seulement l'expression des cyclines G1 (CLN1, CLN2) qui se lie à Sic1 et induisent sa protéolyse, mais aussi les cyclines de type B CLB5 et CLB6 de la phase S. Ces dernières se combinent à Cdc28 pour former le facteur SPF qui promeut l'entrée en phase S. **B. Passage méiotique de la phase G1 à la phase S.** B1: Les facteurs de transcription du début de la méiose, Ime1/Ume6, induisent la synthèse de la kinase Ime2, l'inductrice de l'entrée en phase S. Le modèle B2 est identique à B1; il montre en plus que les cyclines Clb5 et Clb6 sont des activateurs potentiels de Ime2. B3 : modèle révisé qui a plus d'analogie avec le modèle mitotique A : comme la kinase associée aux cyclines Cln1 et Cln2, Ime2 promeut l'entrée en phase S indirectement en déclenchant la destruction de Sic1, ce qui permet l'activation du complexe formé par Clb5-Clb6 et une kinase non identifiée (X). Cette kinase actuellement inconnue qui s'associerait à Clb5, -6, est peut-être Cdc28, mais il n'existe pas de modèle mutant (où Cdc28 serait incapable d'activer Clb5 et Clb6) pour en faire la preuve. SBF: SCB binding factor. SCB: Swi4/6 cell cycle box (Swi pour switch). MBF: MCB binding factor. MCB: Mlu1 cell cycle box.

... et dans la méiose ?

Il est certain que Cdc28 est indispensable en mitose car en cas de mutation, avec *cdc28-4* par exemple, la phase S est bloquée. En revanche, Cdc28 n'a pas d'effet sur la méiose. Un autre facteur doit donc intervenir qui pourrait être Ime2, facteur méiotique précoce présentant une analogie de séquence avec Cdc28. Il pourrait participer à un complexe SPF.

Pour en faire la preuve, une équipe de Seattle (WA, USA) a utilisé des lignées mutantes pour les cyclines Cln1, 2, et 3, dont la mitose est bloquée mais qui sont capables de produire des spores en quantité identique aux souches sauvages, preuve d'un contrôle méiotique différent du mécanisme mitotique [2]. En revanche, il est clair que les cyclines B Clb5 et Clb6 sont indispensables en méiose comme en mitose car les souches comportant une délétion *CLB5Δ* et *CLB6Δ* ne peuvent sporuler. Deux hypothèses peuvent donc être envisagées (figure 1B): (1) ou bien Ime2 forme un complexe avec Clb5 et Clb6 (figure 1B2); (2) ou bien Ime2

agit indirectement, sur l'inhibiteur. La cible de cet inhibiteur pourrait être une Cdk encore indéterminée (appelons-la X) qui serait activée par association avec Clb5 et 6 (figure 1B3).

Le rôle de Ime2 dans la méiose serait alors comparable à celui du complexe Cln1, 2/Cdc28 dans la mitose. L'étude de souches mutantes ayant perdu Ime2 (*IME2Δ*) plaide en faveur de la deuxième hypothèse. En effet, la délétion de *SIC1* dans les souches *IME2Δ* restaure la réplication de l'ADN selon une cinétique identique à celle des témoins. Le facteur Sic2 bloque donc l'entrée en phase S et Ime2, au lieu de promouvoir l'entrée en phase S directement, intervient en supprimant l'inhibiteur Sic1 du SPF. Si tel est le cas, Sic1 doit disparaître dans les souches sauvages et s'accumuler dans les cellules *IME2Δ* dans lesquelles Clb5 doit aussi être absent. C'est bien ce que confirment les estimations de ces protéines par marquage immunologique qui décèlent en outre une augmentation transitoire de Clb5 dans les souches sauvages. Ainsi, le programme de trans-

cription SBF/MBF activé par le complexe Cln3/Cdc28 se déroulant en mitose est supplanté en méiose par un programme spécifique de transcription précoce activé par le facteur de transcription Ime1. Mais la persistance des mêmes cyclines et du même inhibiteur (Sic1) implique selon toute probabilité un complexe Cln1, 2/Cdk analogue à celui de la mitose pour le contrôle de la phase S méiotique.

Les différences entre mitose et méiose, à ce stade important de l'entrée en phase S, ne sont donc pas fondamentales chez *Saccharomyces cerevisiae* et sont sans doute la conséquence d'un processus évolutif. Il est probable qu'il en va de même chez les vertébrés, ce qui est encourageant et suscite des espoirs pour la compréhension des mécanismes méiotiques dont on ignore à peu près tout chez l'homme.

S.G.

1. Koch C, Nasmyth K. Cell cycle regulated transcription in yeast. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 6 : 451-9.
2. Dirick L, Goetsch L, Ammerer G, Byers B. Regulation of meiotic S phase by Ime2 and a Clb5, 6-associated kinase in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* 1998; 281 : 1854-6.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Ces cellules ES humaines dont tout le monde parle... Coup médiatique bien orchestré? L'apparition de cellules ES (cellules souches embryonnaires) humaines dans la première semaine de novembre [1] a donné lieu à une grande agitation, à l'interrogation toujours d'actualité concernant le clonage humain et au quadruplement momentané de la valeur des actions de la société Geron. Rappelons en deux mots les caractéristiques de cellules souches embryonnaires: ce sont des cellules dérivées de la masse interne de l'embryon dans la période pré- ou péri-implantatoire; elles sont capables de proliférer de façon prolongée sans se différencier; totipotentes, elles ont le potentiel de se différencier en cellules endodermiques, mésodermiques ou ectodermiques, même après une longue période de culture indifférenciée. Leur utilisation est particulièrement efficace pour

muter des gènes dont on désire évaluer les effets [2]. Il ne se passe guère de semaine que nous ne rapportions dans ces colonnes les effets de l'inactivation par recombinaison homologue de gènes murins, effectuée sur des cellules ES qui sont ensuite réinjectées dans des blastocystes et s'incorporent à différents tissus, au hasard, mais en particulier à la lignée germinale, permettant de créer des lignées de souris au gène muté. Est-ce cela qui est désiré chez l'homme? Sans doute pas; interdite par le Comité d'éthique [3], l'utilisation de cellules ES à des fins germinales est peu probable. En revanche, les cellules dérivées des cellules ES pourraient être utilisées pour réparer des organes ou des tissus endommagés. Préalablement, il faudrait montrer que ces lignées cellulaires dérivées, différenciées sous l'effet des conditions de culture et de l'utilisation d'inducteurs de différen-

ciation, ne sont pas tumorigènes. A cet égard, le seul élément apporté par le travail est la normalité du caryotype après 6 mois de culture [1]. Un autre problème devra être résolu avant transplantation, celui de l'immunogénicité des cellules. Avant d'envisager une utilisation thérapeutique, on peut espérer que ces cellules permettront des progrès dans la biologie du développement humain que le développement murin est loin de reproduire. Enfin, le criblage de médicaments sur des lignées bien différenciées pourrait être une aide précieuse pour en déterminer les cibles: encore faut-il apprendre à les différencier.

[1. Thomson JA, et al. *Science* 1998; 282: 1145-7.]

[2. Babinet C. *Med Sci* 1992; 8: 268-75.]

[3. Kahn A. *Med Sci* 1997; 13: 428-9.]