

■■■■ **Bmf et Bim, les sentinelles cellulaires.** Il existerait dans nos cellules tout un réseau de sentinelles sur le qui-vive et prêtes à déclencher un message proapoptotique à la moindre alerte. Ces protéines ont en commun un domaine dit «BH3» (*m/s* 2001, n°5, p. 655) et, lorsqu'elles sont activées, antagonisent l'action des molécules anti-apoptotiques de la famille bcl-2/bcl-x. Toute la subtilité du système réside dans la spécificité de ces protéines à BH-3: ce ne sont pas les mêmes qui interviennent en réponse à un stress génotoxique (Noxa, Puma), à l'activation des récepteurs de mort (Bid), ou au sevrage de facteurs de croissance (Bim). Ces protéines étant ubiquitaires, il est aussi nécessaire que leur activation soit très contrôlée, que ce soit au niveau transcriptionnel ou post-traductionnel. L'équipe australienne d'Andreas Strasser nous en donne un nouvel exemple [1]. On sait depuis longtemps que le détachement de cellules épithéliales de leur substrat provoque leur apoptose, un processus appelé «anoikis». On attribuait jusqu'à maintenant cette mort cellulaire à la privation de signaux de prolifération, *via* les intégrines (*m/s* 2001, n°1, p. 111) ou les cytokines de la matrice extracellulaire. Les auteurs montrent qu'une protéine à BH-3, Bmf, est probablement un des effecteurs les plus précoces de la réponse apoptotique. Normalement, Bmf est fixé à une chaîne de la dynéine, DLC2, l'autre chaîne étant reliée à la myosine V associée aux filaments d'actine. Lorsque les cellules se détachent de la matrice extracellulaire, ou lorsque les cellules sont exposées à la cytochalasine ou à la toxine botulique, la dépolymérisation du cytosquelette d'actine entraîne la libération de Bmf. Celle-ci va alors se fixer à Bcl-2 dans la mitochondrie et en neutralise l'action anti-apoptotique. L'absence de contrôle transcriptionnel et de synthèse protéique explique la rapidité de ce processus. Une autre protéine BH-3, Bim, est elle aussi séquestrée par une autre chaîne de

la dynéine, localisée sur les microtubules. Insensible à l'«anoikis», sa libération est provoquée par des agents qui polymérisent les microtubules (paclitaxel) mais n'affectent pas Bmf. Une fois de plus, on constate l'importance, dans la réponse cellulaire à des signaux de l'environnement, du relargage de protéines séquestrées par les organites intracellulaires et prêtes à agir rapidement. Autre observation intéressante: le gène codant pour Bmf est localisé en 15q14, un locus associé à de nombreux cancers métastatiques.

[1. Puthalakath H, *et al.* *Science* 2001; 293: 1829-32.]

■■■■ **Cycle et cancer : une avancée majeure.** Trois articles publiés simultanément dans *Nature* [1, 2] et *Science* [3] démasquent un maillon crucial dans le contrôle du cycle cellulaire dont le dysfonctionnement contribue certainement à l'émergence d'un processus tumoral. Il s'agit d'une protéine essentielle à la dégradation de la cycline E, isolée sous trois noms, hCdc4 et Fbw7 chez l'homme, et Archipelago (Ago) chez la drosophile. On sait que la succession des phases du cycle cellulaire, et notamment le passage G1 → S, est contrôlée de façon extraordinairement précise par les complexes que forment les kinases Cdk (*cyclin-dependent kinase*) avec les cyclines, chaque complexe intervenant à une phase critique du cycle cellulaire. Or, la succession harmonieuse des phases du cycle est liée à la disponibilité de ces complexes: l'activité des Cdk est contrôlée par des inhibiteurs spécifiques (par exemple Cdk-2 est inhibé par p27^{kip}); quant aux cyclines, leur concentration est contrôlée par leur dégradation par la cascade ubiquitine-protéasome, alors que leur synthèse est constante. Ainsi, le complexe cycline-E/Cdk-2 intervient en début de phase S pour déclencher la synthèse de la réplication de

l'ADN et la duplication du centrosome. Toute diminution de la dégradation de la protéine E entraîne l'entrée prématurée des cellules en phase S. Or la protéine hCdc4/Argo qui vient d'être identifiée est indispensable à l'ubiquitination de la cycline E, et donc à sa dégradation. Cette protéine contient une boîte F, nécessaire à l'arrimage, sur la cycline E phosphorylée, du complexe SCF, ou ubiquitine ligase E3, qui fixe les chaînes polyubiquitinylées. Tout l'intérêt de cette découverte est qu'elle offre une piste sérieuse pour expliquer l'accumulation de cycline E que l'on constate souvent dans les cellules tumorales. Des anomalies d'hCdc4/Fwd7/argo ont été effectivement identifiées dans plusieurs lignées tumorales, qu'il s'agisse de mutations dans le domaine responsable de la reconnaissance de la cycline E phosphorylée, ou d'une perte d'hétérozygotie. L'avantage prolifératif qui résulte pour les cellules d'une accumulation de la cycline E, débordant les capacités d'inhibition de p27^{kip}, peut entraîner une instabilité génétique, événement fondateur du processus tumoral. Dans ce sens, on peut considérer hCdc4 comme un gène suppresseur de tumeur.

[1. Moberg KH, *et al.* *Nature* 2001; 413: 311-6.]

[2. Strohmaier H, *et al.* *Nature* 2001; 413: 316-22.]

[3. Koepf DM, *et al.* *Science* 2001; online 31 août 2001.]

Journées Internationales de Biologie

15-17 novembre 2001
CNIT
Paris-La Défense

Pour tout renseignement
01.53.63.85.00