

de telle sorte que les deux tyrosines du site autophosphorylable (voir schéma médecine/sciences n° 3, vol. 1, p. 162 et figure 1) sont remplacées par des phénylalanines, le récepteur codé par ce « gène muté » n'est plus « autophosphorylable », son activité de protéine kinase spécifique des résidus tyrosines de substrats exogènes est basse... et surtout le transport transmembranaire de glucose stimulé par l'insuline est extrêmement diminué. Un même résultat est obtenu lorsqu'une délétion correspondant aux 112 acides aminés carboxyterminaux est introduite dans l'ADNc.

Ces résultats prouvent de façon remarquable que l'activité protéine kinasique de la chaîne  $\beta$  du récepteur est régulée par l'autophosphorylation de deux résidus tyrosines et est indispensable à la régulation par l'insuline du transport transmembranaire du glucose. La cascade d'événements intervenant dans ce phénomène est résumée dans la figure 1 : la fixation de l'insuline sur le récepteur entraîne une autophosphorylation des tyrosines 1162 et 1163 de la chaîne  $\beta$ , qui est elle-même associée à une stimulation de l'activité protéine kinasique du récepteur sur d'autres substrats. La phosphorylation de protéines membranaires encore inconnues conduirait à l'activation du transport du glucose. Ce modèle est parfaitement cohérent avec une constatation clinique rapportée il y a deux ans [2, 3] : l'autophosphorylation de la chaîne  $\beta$  du récepteur est anormalement faible chez certains malades ayant un diabète insulino résistant. A.K.

1. Ellis L, Clauser E, Morgan OD, Edery M, Roth R, Rutter VJ. Replacement of insulin receptor tyrosine residues 1162 and 1163 compromises insulin-stimulated kinase activity and uptake of 2-deoxyglucose. *Cell* 1986; 45 : 721-32.

2. Grunberger G, Zick Y, Gorden P. Defect in phosphorylation of insulin receptors in cells from an insulin-resistant patient with normal insulin binding. *Science* 1984; 223 : 932-4.

3. Grigorescu F, Flier JS, Kahn RC. Defect in insulin receptor phosphorylation in erythrocytes and fibroblasts associated with severe insulin resistance. *J Biol Chem* 1984; 259 : 15003-6.

*Flash! Le gène de la myopathie de Duchenne est immense (plus de 1 000 kilobases) et code pour un très grand messenger de 16 kilobases présent, notamment, dans le muscle fœtal (Source : laboratoire de Louis Kunkel, Boston).*

## Mécanismes post-traductionnels d'activation des oncogènes

Une activité biologique peut être régulée à de très nombreux niveaux; les mécanismes de régulation de la transcription des gènes, de la maturation et de la stabilité des ARN messagers ont été analysés en détail dans les numéros précédents de médecine/sciences. Nous avons notamment signalé la fréquence avec laquelle la stabilisation de messagers codant pour des oncogènes pouvait être responsable de leur activation (médecine/sciences n° 5, vol. 2, p. 286). La traduction de l'ARNm en protéine peut également être contrôlée, comme l'indique éloquentement l'exemple de l'ARN du virus LAV récemment rapporté (médecine/sciences n° 5, vol. 2, p. 285). L'activité biologique et la stabilité d'une protéine peuvent-elles, enfin, être modifiées après sa synthèse par de nombreux phénomènes parmi lesquels, sans être exhaustif, on peut citer la phosphorylation, la glycosylation et l'association réversible à une autre molécule, ligand de petite taille ou macromolécule. De tels processus post-traductionnels sont en cause dans l'activation de certains oncogènes. Le virus du polyome (virus à ADN) comporte dans son génome deux oncogènes dénommés grand T et moyen T; le premier appartient plutôt à la catégorie des oncogènes « immortalisants », le second étant « transformant » [1]. Le mécanisme de l'action de moyen T est sa liaison avec l'oncogène cellulaire c-src [2] dont il stimule l'activité tyrosine kinasique [2, 3]. Des gènes mutés moyen T dont les pro-

duits ont perdu cette propriété de se complexer à c-src ont également perdu leur pouvoir transformant [4]. c-src code pour la protéine p60<sup>c-src</sup>, une protéine kinase spécifique des résidus tyrosines qui, in vivo, est elle-même phosphorylée sur la tyrosine 527, proche de l'extrémité carboxyterminale de la molécule. Par contre, p60<sup>v-src</sup>, produit du gène transformant du virus de Rous, est phosphorylée in vivo sur la tyrosine 416. Dans les cellules transformées par le virus du polyome, p60<sup>c-src</sup> associée au produit de moyen T est, comme la protéine virale p60<sup>v-src</sup>, phosphorylée sur la tyrosine 416 [5]. Ces résultats suggèrent par conséquent que la liaison entre p60<sup>c-src</sup> et la protéine moyen T entraîne la phosphorylation de p60<sup>c-src</sup> sur une autre tyrosine que celle qui est phosphorylée dans les cellules normales, cette modification du site de phosphorylation expliquant l'augmentation de l'activité tyrosine kinasique et la transformation cellulaire.

Un autre virus à ADN, SV-40 (simian virus-40), possède dans son génome un seul gène transformant, également appelé grand T; son produit est capable de former des complexes spécifiques avec la protéine p53 codée par un oncogène cellulaire (médecine/sciences n° 5, vol. 2, p. 286) et de la stabiliser. Il est fort possible que ce phénomène de stabilisation de p53, sinon très instable, soit à l'origine du pouvoir transformant de l'oncogène T de SV-40 [6]. p53

est régulée au cours du cycle cellulaire à au moins deux niveaux, la stabilité de son messenger et sa stabilité propre; cette dernière est augmentée par sa liaison avec une protéine cellulaire de 70 000 de poids moléculaire dont la concentration varie elle aussi en fonction de l'activité mitotique de la cellule et s'accroît fortement en cas d'augmentation anormale de la température (« protéine de choc thermique »).

Une interaction spécifique entre une autre protéine de choc thermique (la « 90 K », de 90 000 de poids moléculaire) et les produits de nombreux oncogènes viraux [v-sarc [7], v-fes, v-fgr (M.G. Catelli, communication personnelle), v-fos, v-yes, v-abl] a également été décrite et il est possible que le même type de phénomène intervienne au niveau des produits des oncogènes cellulaires équivalents.

Ainsi, ces mécanismes d'activation des produits pré-existants d'oncogènes cellulaires par des protéines virales ou cellulaires jouent-ils probablement un rôle encore imparfaitement exploré dans la transformation maligne et la régulation de la division cellulaire.

A.K.

1. Mougneau E, Glaichenhaus N, Cuzin F. Analyse génétique des étapes précoces de la progression tumorale. *médecine/sciences 1985; 1 : 86-90.*

2. Stehelin D. Les oncogènes cellulaires, clés de la cancérogénèse. *médecine/sciences 1985; 1 : 10-6.*

3. Bolen JB, Thiele CJ, Israel MA, et al. Enhancement of cellular src gene product-associated tyrosyl kinase activity following polyoma virus infection and transformation. *Cell 1984; 38 : 767-77.*

4. Cheng SH, Markland W, Markham AF, Smith AE. Mutations around the NG 59 lesion indicate an active association of polyoma virus middle T antigen with pp60<sup>src</sup> is required for cell transformation. *Embo J 1986; 5 : 325-34.*

5. Cartwright CA, Kaplan PL, Cooper JA, Hunter T, Eckhart W. Altered sites of tyrosine phosphorylation in pp60<sup>src</sup> associated with polyoma virus middle tumor antigen. *Mol Cell Biol 1986; 6 : 1562-70.*

6. Pinhasi-Kimhi O, Michalovitz D, Ben-Zeev Z, Oren M. Specific interaction between the p53 cellular tumour antigen and major heat shock proteins. *Nature 1986; 320 : 182-4.*

7. Brugge JS. The specific interaction of the Rous sarcoma virus transforming protein, pp60<sup>src</sup> with two cellular proteins. *Cell 1981; 25 : 363-72.*

# Inhibine, FRP et activine

*Des hormones ovariennes régulant la sécrétion de FSH*

L'inhibine est une protéine dimérique, sécrétée par l'ovaire, qui inhibe la sécrétion hypophysaire de la FSH (Follicle-Stimulating Hormone) sans modifier celle de LH (Luteinizing Hormone). Elle est composée de deux sous-unités, l'une de 18 000 de poids moléculaire (sous-unité  $\alpha$ ), l'autre de 14 000 (sous-unités  $\beta$ ), liées par un pont disulfure. Il existe

deux types de sous-unité  $\beta$ ,  $\beta_A$  et  $\beta_B$ . La séquence protéique de cette hormone est maintenant connue grâce au clonage moléculaire des ADN complémentaires codant pour les différentes sous-unités. Il existe de grandes homologues de structure entre les chaînes  $\beta$  de l'inhibine et le TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor, voir nouvelle page 467).

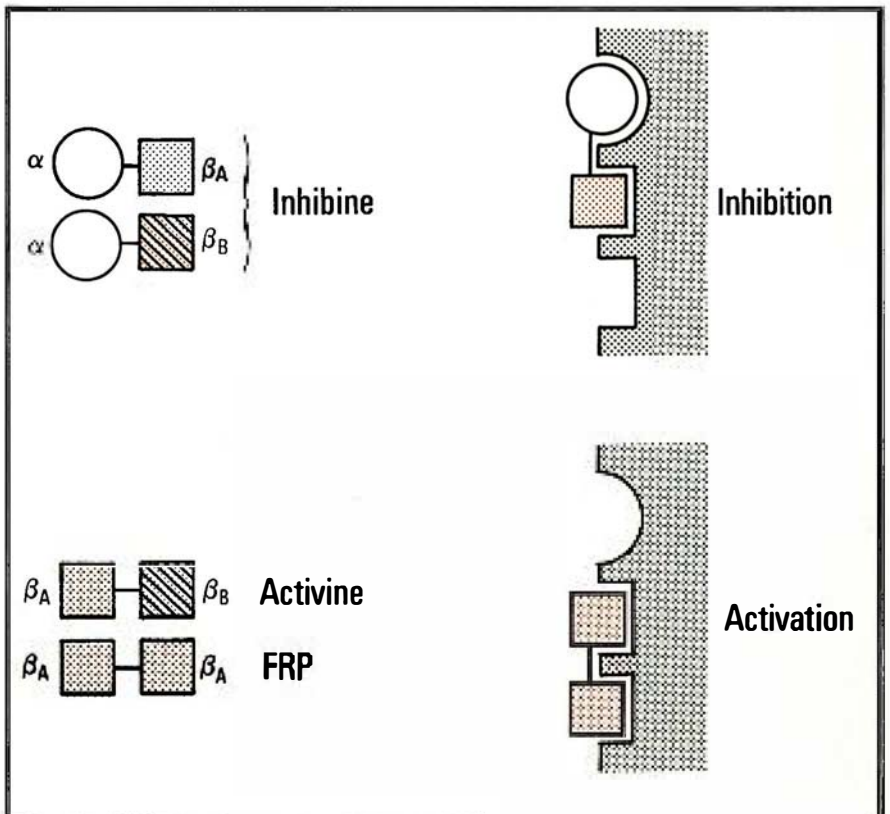


Figure 1. Structure et mode présumé d'action des hormones Inhibine, Activine et FRP. Cette figure fait l'hypothèse que deux types de récepteurs existaient au niveau de la membrane des cellules cibles, reconnaissant les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ . La fixation des dimères  $\alpha\beta$  entraînerait une inhibition de la sécrétion de FSH, alors que celle des dimères  $\beta\beta$  serait stimulatrice.