

5

REGULATION DIFFERENTIELLE DES PROTO-ONCOGENES JUN PAR LES VOIES DEPENDANTES DU DIACYLGLYCEROL ET DE L'AMPc

Mechta, F., Piette*, J., Hirai, S.I et Yaniv, M., Unité des Virus Oncogènes et *Unité de Neurobiologie Moléculaire, Institut Pasteur, 25 rue du Dr. Roux, 75724 Paris Cedex 15

La prolifération des cellules de mammifères est modulée par l'interaction de facteurs de croissance ou d'hormones avec des récepteurs membranaires. Le signal mitotique généré par cette interaction est transduit jusqu'au génome par au moins deux voies distinctes : l'une dépendante du diacylglycerol (protéine kinase C), l'autre de l'AMPc (protéine kinase A). Cette transduction de la surface de la cellule jusqu'au génome provoque probablement l'activation de facteurs transcriptionnels eux-mêmes responsables de l'expression de gènes essentiels à la division cellulaire. Par exemple, l'ensemble des facteurs transcriptionnels AP-1 codés par la famille des proto-oncogènes *jun* voit leur synthèse et leur activité régulées par les facteurs de croissance sériques, par le TPA et par une hausse de la concentration d'AMPc intracellulaire. Plus précisément, l'activation de la PKA et de la PKC stimule l'expression de *jun B* et, dans une moindre mesure, celle de *jun D*. Au contraire, l'expression de *c-jun* est induite seulement par la PKC ; cette induction est inhibée en présence d'un taux d'AMPc élevé dans la cellule. Cette réponse différentielle des proto-oncogènes *jun* reflète la synthèse de différents facteurs AP-1. En effet, des espèces moléculaires AP-1 distinctes sont synthétisées dans les cellules où sont activées les protéines kinases A et C ; AP-1 n'active pas un élément de réponse au TPA (TRE) dans des cellules contenant une concentration en AMPc élevée. Enfin, l'inhibition de l'expression de *c-jun* en présence d'un niveau fort en AMPc pourrait au moins partiellement expliquer l'effet inhibiteur de cet agent dans ces cellules.

6

INFORMATION DE POSITION ET CONTROLE DE LA PROLIFERATION CELLULAIRE IN VIVO.

Bierne J., Jean M., Rué G., Département de Biologie et Biochimie, Université de Reims Champagne-Ardenne

En recourant à la technique des greffes on peut remplacer tout ou partie d'une région du corps d'une Némerte du genre *Lineus* par un transplant prélevé sur le même Ver ou sur un autre Ver. Quand la greffe est hétérotopique, elle introduit une (ou des) discontinuité(s) dans la (ou les) séquence(s) des valeurs de position des cellules de l'animal reconstruit.

Afin d'élucider la nature et de suivre les mécanismes de traitement des informations échangées entre les cellules qui initient puis entretiennent les processus morphogénétiques réducteurs des discontinuités, nous avons étudié les réponses à des aberrations de position intéressant l'extrémité antécérébrale. Les premiers résultats ont montré qu'une anomalie dans la progression des valeurs de position antéro-postérieure (VPAP) provoquait deux réponses mutuellement exclusives. Dans les cas de déficience en VPAP, le Ver est le siège d'une régénération intercalaire ; dans les cas d'excédent en VPAP, l'animal subit un processus localement régressif de régulation appelé transgénération. L'étude biométrique des réponses fait ressortir une profonde différence entre ré- et transgénérations. Les courbes représentatives de la fonction $f(t)$ obtenues à partir des régénérations intercalaires (courbes en S) montrent une phase d'intenses divisions cellulaires. Les courbes cumulant les mesures effectuées au cours des transgénérations sont des droites qui traduisent la lente et régulière diminution de l'effectif des cellules par la migration d'une partie de ces dernières. L'examen histoautoradiographique des "patterns" des divisions cellulaires identifiées par l'incorporation de ^3H thymidine confirme la dualité des réponses et précise les modalités de leur genèse. Condition nécessaire au déclenchement de la prolifération cellulaire, une discontinuité introduite dans la séquence des VPAP des cellules de la région antécérébrale d'un *Lineus* adulte n'est pas, au vu des résultats, une condition suffisante. C'est la polarité de la discontinuité ou, en d'autres termes, la collectivité des cellules qui génère le gradient en VPAP qui s'avère le facteur déterminant. La matérialité du gradient (morphogène circulant de cellules à cellules par les jonctions "gap" ; molécules diffusibles dans la matrice extracellulaire...) est en cours d'investigation.