

EXPRESSIÓ I EFECTES DE *suc1* EN EL CICLE CEL·LULAR DELS EMBRIONS DE *Patella*

F. Serras^{1,2}, Pierre Colas² i André van Loon²

(1) Departament de Genètica, Universitat de Barcelona; (2) Dept. de Zoologia Experimental, Universitat de Utrecht, Països Baixos.

La regulació molecular del cicle cel·lular s'ha començat a entendre en els darrers cinc anys (veure Kirschner, 1992 per una revisió). Particularment, l'enteniment del control de la mitosi ha millorat de forma força espectacular. Avui se sap que la entrada a la fase M del cicle cel·lular esta conduïda per la proteïna kinasa universal *cdc2*, l'activació de la qual segueix una cadena de passos en la que es fosforila i es desfosforila (veure Clarke i Karsenti, 1992 per revisió). Les ciclins mitòtiques son reguladors que s'associen amb el producte gènic de *cdc2*. La kinasa que activa la fase M (MPF, o M-phase Promoting Factor) es descriu generalment com un heterodímer de les proteïnes *cdc2* i ciclina B, estan el *cdc2* fosforilat en els residus Thr161/167 i desfosforilat en Tyr15 i Thr14.

La proteïna *suc1* és un regulador de la kinasa *cdc2* la funció exacta de la qual és desconeguda. Evidències genètiques i bioquímiques sugereixen que la proteïna *suc1* s'associa amb *cdc2* i és un component de la kinasa activa (Hayles et al., 1986; Brizuela et al., 1987; Draetta et al., 1987; Hadwiger et al., 1989). Diverses observacions confereixen un paper regulador del cicle cel·lular al producte gènic de *suc1* al llevat *S.pombe* i *S.cerevisiae*. La destrucció del gen *suc1* resulta en cicle cel·lular aturat i la sobreexpressió retarda la divisió cel·lular (Hayles et al., 1986; Hindley et al., 1987; Hadwiger et al., 1989). Ducommun et al. (1991) van demostrar que proteïnes mutants de *cdc2*, que no es poden associar a *suc1* però que retenen la capacitat de associar-se amb ciclins, no son funcionals. Altres autors han demostrat en sistemes acel·lulars que *suc1* té un efecte en l'activitat fosfatàsica de *cdc25*, la qual resulta en la activació de kinasa *cdc2*. Per tant, encara que sembla ser que *suc1* juga un paper important en la regulació de la mitosi, el seu paper exacte resta encara misteriós.

Els oòcits i embrions primerencs de molts invertebrats marins com en el cas del molusc *Patella vulgata* son un model excepcional per estudiar la regulació del cicle cel·lular en eucariotes superior (Guerrier et al., 1990). La maduració dels oòcits es caracteritza per 2 passos: (1) un bloqueig a l'estadi de la vesícula germinal (profase I de la meïosi) del qual es pot alliberar per un increment del pH intracel·lular; i (2) un segon

bloqueig en la metafase I de la meïosi del qual s'en pot sortir per la fertilització. Aquest esquema de maduració de la *Patella*, fa que el seus oòcits siguin un material extraordinari per estudiar els mecanismes que controlen la entrada a la fase M i el manteniment d'aquesta fase.

Així mateix, tots els blastòmers dels primers cinc estadis embrionaris es divideixen de manera sincrònica. Per tant els embrions primerencs de *Patella* constitueixen un sistema excel·lent per examinar els efectes possibles de diversos components del aparell regulador del cycle cel·lular.

Hem clonat el suc1 homòleg de *Patella vulgata* i estudiat la seva expressió al nivell de proteïnes i missatgers. També hem examinat els efectes que es troben després de microinjectar missatgers de suc1 sols, o en combinació amb missatgers de ciclina B.

El suc1 cDNA del molusc *Patella* codifica una proteïna de 9 kD i mostra una homologia considerable amb les humanes i també, encara que menys, amb les del llevat. La abundància dels transcrits és alta en oòcits aturats en profase i metafase i quasi desapareix a la sortida de la metafase, després de la fecundació. La síntesi proteica es detecta només en oòcits aturats en metafase pero no en oòcits aturats en profase. Durant el desenvolupament primerenc, els cycles cel·lulars de totes les cèl·lules de l'embrió de *Patella* son completament sincrònics. Això fa que aquest sistema sigui un model per estudiar els factors capaços de afectar aquest rellotge del cycle cel·lular. La microinjecció de missatgers sintètics de suc1 retrassa el cycle cel·lular. Aquest retràs es rescata quan missatgers de ciclina B es co-injecten amb missatgers de suc1. En base dels nostres resultats i de les observacions previes, proposem una hipòtesi original com a possible involucració de suc1 en la regulació de la proteolisi de ciclines.

Brizuela, L., G. Draetta, and D. Beach (1987). EMBO J. 6, 3507-3514. 1987.

Clarke, P.R. and Karsenti, E. (1992). J. Cell Sci. 100, 409-414.

Draetta, G., Brizuela, L. Potashkin, J. and Beach, D. (1987). Cell 50, 319-325.

Ducommun, B., Brambilla, P. and Draetta, D. (1991). Cell 54, 423-431.

Guerrier, P., Colas, P., Néant, I. (1990). Int. J. Dev. Biol. 34, 93-109.

Hadwiger, J.A., Wittenberg, C. Mendenhall, M.D. and Reed, S.I. (1989). Mol. Cell. Biol. 9, 2034-2041.

Hayles, J., Aves, S. and Nurse, P. (1986). EMBO J. 5, 3373-3379.

Hindley, J., Phear, G.A., Stein, M. and Beach, D. (1987). Mol. Cell Biol. 7, 504-511.

Kirschner, M. (1992) TIBS 17, 281-285.