

■■■■ **Des SMAD, inhibitrices du signal TGF $\beta$ .** Les protéines du type TGF $\beta$  (par exemple, chez les mammifères, les BMP, l'activine...) jouent des rôles essentiels au cours du développement, dans le contrôle de la croissance cellulaire, de la différenciation et, pour le TGF $\beta$  lui-même, dans la fibrogenèse. Ces deux dernières années, d'importants progrès ont été réalisés dans la compréhension des différentes étapes de la transmission du signal de ces facteurs en direction de la machinerie transcriptionnelle: les récepteurs sont dimériques, comportant une sous-unité qui interagit avec les facteurs TGF $\beta$  et une sous-unité dotée d'une activité de protéine kinase spécifique des résidus sérine ou thréonine. En cas de fixation du ligand, cette sous-unité (récepteur de type 2) phosphoryle des transducteurs du signal appelés Smad 1, 2, 3 ou 5. Ces protéines Smad phosphorylées perdent alors leur contact avec le récepteur, interagissent au niveau de leur extrémité carboxyterminale avec la protéine Smad 4 et le complexe est transloqué dans le noyau où, éventuellement en interaction avec une protéine se fixant à l'ADN (par exemple, fast-1), il stimule la transcription de gènes cibles (*m/s n° 1, vol. 13, p. 97; n° 10, vol. 13, p. 1197*) [1]. Quatre équipes publient maintenant des résultats convergents indiquant que, à côté des protéines Smad activatrices, existent des Smad inhibitrices [2-5]. En effet, les protéines Smad 6 et Smad 7 sont des inhibiteurs de la transmission des signaux de type TGF $\beta$ , non spécifique en ce qui concerne Smad 7 et

spécifique, semble-t-il, en ce qui concerne Smad 6. Ces Smad inhibitrices agiraient de deux manières: dépourvues de sites phosphorylables, elles interagiraient fortement avec les récepteurs, inhibant ainsi l'accès à ceux-ci des Smad activatrices. Les protéines Smad 6 et Smad 7 pourraient également former des complexes inactifs avec les Smad activatrices. Ces deux protéines procèdent d'une boucle de rétrorégulation de ces voies de transmission du signal car leur synthèse est augmentée par les facteurs de type TGF $\beta$ . Ces derniers développements de la saga du signal TGF $\beta$  ne sont, d'aucune manière, étonnants: nous savons maintenant depuis longtemps que, probablement, tout processus biologique, et notamment toute voie de transmission du signal, est contrôlé, à la fois, positivement et négativement.

- [1. Imamura D, *et al. Nature* 1997; 389: 622-6.]
- [2. Tsuneizumi K, *et al. Nature* 1997; 389: 627-31.]
- [3. Nakao A, *et al. Nature* 1997; 389: 631-5.]
- [4. Hayashi H, *et al. Cell* 1997; 89: 1165-74.]

■■■■ **Contrôles opposés de l'activité Smad1 par un signal BMP et par le facteur de croissance EGF.** Les protéines de la famille TGF $\beta$ /BMP interviennent dans le développement, la différenciation et la fibrogenèse et, sur de nombreux types cellulaires, se comportent plus comme

des inhibiteurs de prolifération que comme des activateurs. En revanche, l'EGF est l'archétype du facteur de croissance se fixant à un récepteur de type tyrosine kinase. L'équipe de Joan Massagué à New York montre que l'effet antagoniste de ces facteurs pourrait, au moins en partie, être relayé par la phosphorylation en des sites distincts de la protéine Smad1, un transducteur intracellulaire du signal TGF $\beta$ /BMP. En effet, Smad 1 est activée par la phosphorylation d'un site carboxyterminal, cible de l'activité sérine/thréonine kinase du récepteur de type 1. EGF, en revanche, active la voie Ras/Raf/MAP kinases de type Erk1 et Erk2, qui aboutit à la phosphorylation d'un site interne de Smad1 dont il inhibe la fonction, c'est-à-dire le transfert dans le noyau sous la forme d'un complexe avec Smad4 [1]. Des données de structure laissent penser que les autres protéines Smad (Smad2 et Smad3) possèdent elles aussi des sites potentiels de phosphorylation par les MAP kinases. La signature de ces sites est la présence d'un résidu proline en position-2 par rapport à la sérine phosphorylable. Le mécanisme du pouvoir inhibiteur de la phosphorylation de ces sites sur le transfert des protéines Smad dans le noyau n'est pas connu: s'agit-il d'une inhibition de la formation du complexe avec Smad4, ou d'une augmentation de l'affinité pour le récepteur TGF $\beta$ /BMP, ou encore d'une inhibition de la phosphorylation au niveau du site activateur?

- [1. Kretschmar M, *et al. Nature* 1997; 389: 618-22.]

## Cours de Biologie Moléculaire de la Cellule

Enseignement Pratique

**9 mars-10 avril 1998**

Responsables du cours : A. Dautry-Varsat et D. Louvard

Renseignements et Inscriptions, date limite le 1<sup>er</sup> décembre 1997 – Mme Banisso

Secrétariat des Enseignements et des Stages

Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France

Tél. : 01 45 68 81 41 ou 01 40 61 33 62 – Fax : 01 40 61 30 46