

teurs et donc les effets transcriptionnels du TGF β . Ainsi, en activant la transcription de Smad7, l'IFN- γ antagonise la voie du TGF β en inhibant les effets nucléaires de Smad2 et Smad3. Qu'il s'agisse du fonctionnement des Smad comme co-activateurs de facteurs de transcription réglés par des signaux différents, ou de transmodulation de la voie TGF β par d'autres voies comme celle des MAP kinases ou de l'IFN- γ , ces études traduisent une vision plus générale d'intégration de la voie Smad/TGF β aux autres voies de régulation cellulaire ■

1. Derynck R, Zhang Y, Feng XH. Smads: transcriptional activators of TGF- β responses. *Cell* 1998 ; 95 : 737-40.
2. Chen X, Rubock M, Whitman M. A transcriptional partner for MAD proteins in TGF- β signalling. *Nature* 1996 ; 383 : 691-6.
3. Labbe E, Silvestri C, Hoodless PA, Wrana JL, Attisano L. Smad2 and Smad3 positively and negatively regulate TGF beta-dependent transcription through the forkhead DNA-binding protein FAST2. *Mol Cell* 1998 ; 2 : 109-20.
4. Moustakas A, Kardassis D. Regulation of the human p21/WAF1/Cip1 promoter in hepatic cells by functional interactions between Sp1 and Smad family members. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 6733-8.
5. Zhang Y, Feng XH, Derinck R. Smad3 and Smad4 cooperate with c-Jun/c-Fos to mediate TGF- β -induced transcription. *Nature* 1998 ; 394 : 909-13.

6. Yanagisawa J, Yanagi Y, Masuhiro Y, *et al.* Convergence of TGF- β and vitamin D signalling pathways on SMAD transcriptional coactivators. *Science* 1999 ; 283 : 1317-21.
7. Kretschmar M, Doody J, Timokhina I, Massagué J. A mechanism of repression of TGF β /Smad signalling by oncogenic Ras. *Genes Dev* 1999 ; 13 : 804-16.
8. Ulloa L, Doody J, Massagué J. Inhibition of TGF- β /SMAD signalling by the interferon- γ /STAT pathway. *Nature* 1999 ; 397 : 710-3.

Jean-Michel Gauthier

Laboratoire Glaxo Wellcome, 25, avenue du Québec, 91941 Les Ulis Cedex, France.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Smad ne trouve pas son chemin tout seul...** On croyait tout savoir sur les Smad qui transmettent au noyau le message du TGF β (voir [1]) (*m/s* 1999, n° 8/9, p. 1039) et voici SARA (*Smad anchor for receptor activation*), identifiée par une équipe canadienne, et dont la fonction est de guider Smad 2 et Smad 3 à proximité du récepteur du TGF β [2, 3]. L'ADNc codé pour une protéine de 1 323 acides aminés qui contient un domaine dont la structure est proche de celle d'un double doigt de zinc ou domaine FYVE. Ces quatre lettres correspondent aux initiales des quatre premières protéines dans lesquelles FYVE a été identifié (Fab1, YOTB/ZK632.12, Vac1 chez la levure, et EEA1 chez les mammifères) [4]. Le domaine FYVE fixe le phosphatidylinositol 3-phosphate (PtdIns-3P) avec une grande spécificité et, par conséquent, pourrait assurer l'ancrage de protéines aux mem-

branes [5]. Le domaine FYVE de SARA est nécessaire à sa localisation exclusivement cytoplasmique, et SARA pourrait donc servir à maintenir la protéine Smad2 non activée dans le cytoplasme. En système acellulaire, SARA s'associe à Smad2 par un domaine SBD (*Smad binding domain*), situé sur la partie carboxy-terminale au-delà du domaine FYVE. Smad 2 et Smad 3, mais ni Smad 4 ni Smad 1, se lient à SARA par leur domaine MH2 (*Mad homology domain*). Indépendamment de sa liaison à Smad2, SARA interagit aussi par sa partie carboxy-terminale avec le complexe des récepteurs TGF β . L'affinité pour SARA de la protéine Smad2 phosphorylée étant moindre que celle de Smad à l'état non phosphorylé, les constituants du complexe (récepteur du TGF β - SARA - Smad 2) se dissocient après fixation du ligand. Smad2 phosphorylée s'associe alors avec Smad4 et migre dans le noyau,

et SARA libérée peut à nouveau recruter une protéine Smad2 non activée, réalisant ainsi un véritable cycle fonctionnel de SARA. SARA n'a aucune interaction avec Smad1. Or Smad1 est un relais essentiel de la voie de transmission du signal de la BMP (*bone morphogenetic protein*), proche du TGF β (*m/s* 1998, n° 1, p. 101). On peut donc parier qu'un équivalent de SARA existe pour Smad1, et deux protéines candidates sont déjà sur les rangs...

- [1. Mauviel A. *Med Sci* 1999 ; 15 : 535-7.]
- [2. Tsukasaki T, *et al.* *Cell* 1998 ; 95 : 779-91.]
- [3. Ten Dijke P, Heldin CH. *Nature* 1999 ; 397 : 109-11.]
- [4. Stenmark H, *et al.* *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 24048-54.]
- [5. Gaullier JM, *et al.* *Nature* 1998 ; 394 : 432-3.]