

**Académie des sciences****Séance solennelle de réception des Membres élus en 2003  
15 juin 2004****"La signalisation par protéines messagères, un mode original – et parcimonieux –  
de transfert intercellulaire d'information topologique"****Alain Prochiantz**

Les cellules au cours du développement, comme chez l'adulte, échangent de l'information positionnelle. Cette question de la nature de l'information de position a été transformée il y a une trentaine d'années par la découverte de gènes dont l'expression est liée à la position des cellules dans l'organisme. Ces gènes dits homéotiques codent pour des facteurs de transcription, appelés homéoprotéines, qui régulent l'expression de gènes effecteurs de la morphogenèse, celle des cellules comme celle des organes. On sait, en effet, qu'en fonction de leur position, les bourgeons embryonnaires ne donnent pas naissance aux mêmes organes. C'est d'ailleurs à partir de mutations modifiant la forme et la position des organes chez la mouche que ces gènes homéotiques, universellement exprimés chez les métazoaires et les métaphytes, ont été découverts.

Si on s'en tient à l'échange intercellulaire d'information de position, ces homéoprotéines régulent l'expression d'effecteurs de la transduction du signal topologique, par exemple des facteurs de croissance et leurs récepteurs. Notre travail ne remet pas en cause cette conception, mais il la complète en soutenant l'hypothèse d'un passage intercellulaire de ces facteurs de transcription, eux-mêmes. Par leur passage, ces protéines, ainsi qualifiées de messagères, transporteraient l'information topologique. Ce mécanisme parcimonieux, proposé en 1990, prend à contre-pied plusieurs dogmes. En premier lieu, qu'un facteur de transcription ne voyage pas entre cellules. Pour preuve, les homéoprotéines n'ont pas de peptide signal, petite séquence peptidique donnant accès à un compartiment de sécrétion. Surtout, une protéine hydrophile ne joue pas les "passe murailles" et ne traverse pas les membranes. Ces objections ont été abordées et réfutées une par une.

C'est ainsi que nous avons démontré que ces protéines passent d'une cellule à l'autre et identifié les domaines protéiques responsables de ce mouvement. Une séquence de seize acides aminés, très conservée, est nécessaire et suffisante pour traverser la membrane plasmique de la cellule. Elle fut baptisée "Pénétratine" car elle pénètre et traverse la bi-couche lipidique. Cette découverte, utilisée par un très grand nombre de laboratoires dans le monde, à fin de vectorisation pharmacologique, a ouvert la voie au développement de la famille des peptides transducteurs. Elle a été couronnée, en 2001, du prix Athéna décerné par les Assurances Générales de France et l'Académie des sciences. Nous avons aussi proposé un mécanisme d'internalisation, différent de l'endocytose, et actuellement étudié par une petite dizaine d'équipes de chimistes et physiciens dont certaines collaborent avec notre équipe et celle d'Alain Joliot.

C'est une autre séquence, elle aussi très conservée parmi les homéoprotéines, qui permet à ces protéines de passer dans un compartiment de sécrétion, enrichi en cholestérol et glycosphingolipides, sans détour par le Golgi. Bien que plusieurs protéines très importantes, comme l'Interleukine-1, soient secrétées en l'absence de signal peptide, il s'agit là de la seule voie identifiée à ce jour de sécrétion non golgienne. Enfin, in vivo, on retrouve certaines

homéoprotéines dans des vésicules de cette voie de sécrétion, de composition lipidique particulière. Ces facteurs de transcription ont donc physiologiquement accès *in vivo* à un compartiment topologiquement extracellulaire. La question n'est donc plus de savoir si certaines homéoprotéines servent de messagers intercellulaires, mais de comprendre pourquoi.

Les réponses qu'on peut proposer aujourd'hui sont le fruit d'une collaboration avec les Professeurs Christine Holt à Cambridge et Takao Hensch à l'Institut Riken. Nos données communes démontrent, qu'après son passage dans la cellule receveuse, ou dans un compartiment subcellulaire - un cône de croissance ou une dendrite - le facteur de transcription régule la traduction d'ARN messagers. Cette régulation traductionnelle oriente la façon dont la cellule receveuse interprète sa position, par exemple pour un cône de croissance en cours de navigation, ou celle de son interlocuteur, par exemple pour un élément post-synaptique.

Cette fonction de régulation de la traduction, non de la transcription, rappelle la régulation de la traduction du messenger caudal par la protéine à homéodomaine Bicoïd dans l'embryon de drosophile. On aura compris que cette faculté messagère porte, c'est notre hypothèse, une double fonction de morphogène au sens de Turing et de signal topologique. Dans l'exemple du système nerveux, ces deux fonctions contrôleraient la compartimentation du neuroépithélium, le guidage axonal et la migration cellulaire chez l'embryon. Chez l'adulte, elles réguleraient la réponse de la synapse en ajoutant à l'action du neurotransmetteur une information sur la position des partenaires au sein d'un réseau de neurones. Ce modèle, étayé par les travaux publiés, ou en cours d'achèvement, subira certainement des révisions, mais la voie est tracée, et il nous appartient aujourd'hui de penser aux développements futurs.

Laissez-moi donc suggérer deux pistes. D'abord que cette propriété de régulateur traductionnel ait une relation avec la fonction des microARNs dans le contrôle de la traduction. Nous recherchons donc si ces protéines peuvent lier, voire transporter, des microARNs. La deuxième est que, *in vivo*, des sucres complexes de la famille des glycosaminoglycans serviraient de sites de fixation de haute affinité pour les homéoprotéines et qu'en face d'un code homéoprotéine, on puisse placer un code sucre.

D'une façon plus générale, nous espérons avoir découvert un nouveau mode de transduction du signal et un mécanisme d'échange d'information de position, valable chez tous les organismes multicellulaires, animaux et végétaux, et susceptible d'éclairer d'un jour original des phénomènes trop souvent considérés, sans doute à tort, comme définitivement résolus.

### **Deux références récentes**

A. Prochiantz & A. Joliot (2003). Can transcription factors function as cell-cell signaling molecules? *Nature reviews, Molecular Cell Biology*, **4**, 814-818.

A. Joliot & A. Prochiantz (2004). Transduction peptides, from technology to physiology. *Nature Cell Biology*, **6**, 189-196