

Les jonctions communicantes (gap junctions) peuvent être monodirectionnelles

De nombreuses cellules sont liées entre elles par des canaux jonctionnels qui relient directement leurs cytoplasmes et permettent le passage intercellulaire de petites molécules (< 1 kDa) dont le diamètre est inférieur à 1,5 nm [1]. Ces canaux sont regroupés dans des zones que l'on appelle des jonctions communicantes (*gap junctions*). Les canaux jonctionnels sont formés par une famille de protéines, les connexines, polypeptides contenant quatre hélices α transmembranaires dont les extrémités C- et N-terminales sont intracytoplasmiques [2] (*et voir p. 222*). Les connexines forment des hexamères qui limitent un pore aqueux (*figure 1*). L'alignement de ce pore dans deux membranes adjacentes forme le canal jonctionnel. Le canal assure le couplage électrique des deux cellules, grâce aux

courants ioniques, leur couplage métabolique et le transfert de seconds messagers, permettant ainsi globalement l'extension rapide et homogène d'une réponse cellulaire à toute une population.

Dans le système nerveux de nombreuses cellules gliales sont liées les unes aux autres par des jonctions communicantes dont on peut révéler l'existence par l'injection intracellulaire de colorants de faible poids moléculaire comme le Lucifer Yellow (457 Da) ou la biocytine (373 Da). On considèrerait les jonctions communicantes comme des voies de transfert non directionnelles, même si l'activité de ces voies était contrôlée par de nombreux signaux parmi lesquels le potentiel membranaire, le calcium cytosolique, le pH, etc. Cette idée avait été

remise en question par des expériences réalisées *in vitro* sur des cocultures de cellules hétérologues [3] qui démontreraient le passage préférentiel d'un colorant d'un type cellulaire dans l'autre. Cette situation expérimentale était, toutefois, nonphysiologique ce qui soulevait quelques interrogations.

Robinson *et al.* (Université du Queensland, Australie) lèvent à présent ces doutes [4] en démontrant clairement le passage monodirectionnel de colorants au niveau de jonctions communicantes associant astrocytes d'une part, oligodendrocytes ou cellules de Müller d'autre part, dans la rétine de lapin. Alors que l'injection du colorant dans un astrocyte provoquait dans tous les cas le marquage de plusieurs dizaines de cellules voisines (astrocytes,

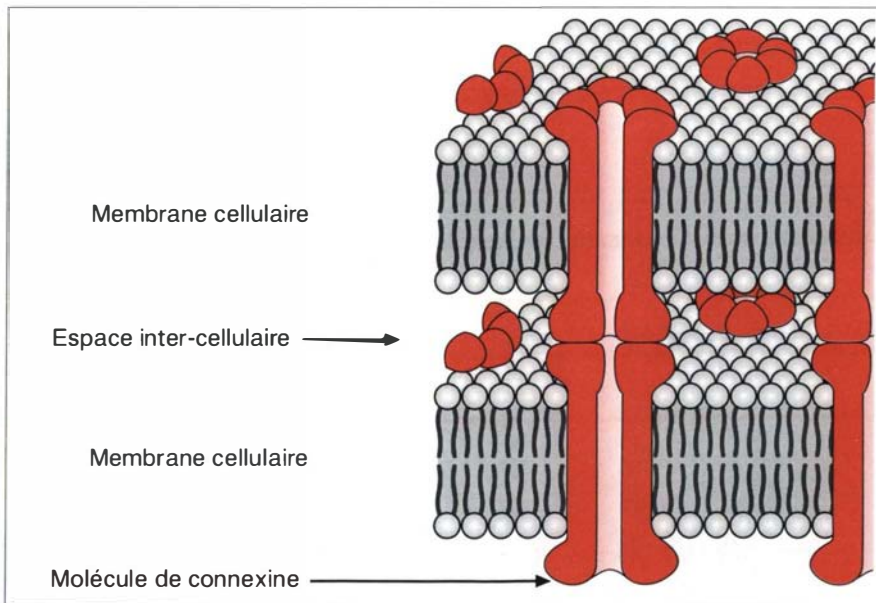


Figure 1. **Structure d'un canal jonctionnel vu en coupe.** Les hexamères des connexines délimitent un pore aqueux qui joint les cytoplasmes des deux cellules au travers de l'espace intercellulaire.

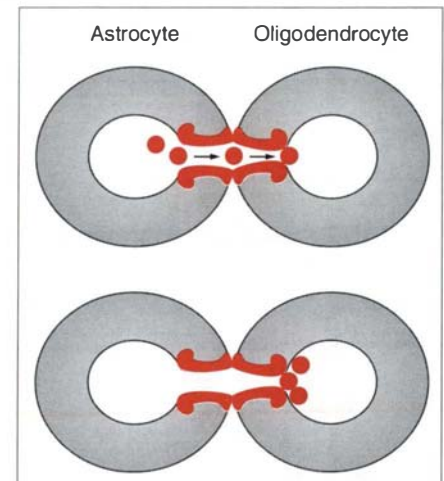


Figure 2. **Modèle théorique de fonctionnement monodirectionnel d'un canal jonctionnel.** En haut, les molécules entrent librement dans le pore astrocytaire, et forcent le passage, plus étroit, du côté oligodendrocytaire. En bas, les molécules ne pénètrent pas dans le pore oligodendrocytaire.

oligodendrocytes, etc.), ce n'était pas le cas pour des injections d'oligodendrocytes ou de cellules de Müller. Des expériences de double-marquage ont confirmé le résultat et exclu des possibilités d'artefact.

Les auteurs proposent plusieurs modèles pour expliquer ces résultats en s'appuyant, notamment, sur l'hétérogénéité protéique des canaux jonctionnels formés par des types cellulaires différents (par exemple, la connexine des astrocytes fait 43 kDa alors que celle des oligodendrocytes en fait 32). La figure 2 présente l'une de ces hypothèses, que l'on pourrait appeler du « goulot d'étranglement » selon laquelle une différence de diamètre du pore permettrait la sortie de molécules pressées dans le canal mais pas l'entrée de molécules libres dans le cytosol. Cette explication simple est d'autant plus tentante qu'elle est testable puisque ce modèle implique le passage monodirectionnel de molécules d'une certaine taille mais bidirectionnel de molécules plus petites.

Ces résultats ont, par ailleurs, une implication majeure pour notre compréhension des réseaux fonctionnels formés dans le système nerveux par les cellules gliales. Ils suggèrent en effet l'existence d'une hiérarchie dans la circulation d'informations et, par conséquent, dans la commande de réponses cellulaires intégrées.

M.P.

1. Spray DC, Bennet MVL. Physiology and pharmacology of gap junctions. *Annu Rev Physiol* 1985; 47: 218-303.

2. Paut DL. Molecular cloning of cDNA for rat liver gap junction protein. *J Cell Biol* 1986; 103: 123-34.

3. Flagg-Newton JL, Loewenstein WR. Asymmetrically permeable membrane channels in cell junction. *Science* 1980; 207: 771-3.

4. Robinson SR, Hampson ECGM, Munro MN, Vasey DI. Unidirectional coupling of gap junctions between neuroglia. *Science* 1993; 262: 1072-4.

m/s n° 2 vol. 10, février 94

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Facteurs de croissance et glomérulonéphrites.** Deux articles importants sur ce thème viennent de paraître dans le numéro de décembre 1993 du *J Clin Invest*. Isaka *et al.* (Osaka, Japon) ont construit des vecteurs d'expression du *transforming growth factor-β1* (TGF-β1) et du *platelet derived growth factor*-chaîne B (PDGF-B). Le plasmide contenant les ADNc du TGF-β1 ou du PDGF-B a été introduit dans l'artère rénale du rat selon la méthode du liposome-virus hémagglutinant du Japon inactivé, déjà rapportée [1]. Ce virus facilite la fusion du liposome à la membrane cellulaire; le plasmide est préalablement incubé dans la protéine nucléaire de haute mobilité du groupe I qui facilite la pénétration de l'ADN plasmidique dans le noyau. La transfection a touché 35 % des glomérules. L'introduction des gènes du TGF-β1 ou du PDGF-B dans le rein a produit une glomérulosclérose, mais d'un type différent. Le TGF-β1 augmente l'accumulation de matrice extracellulaire mésangiale et stimule peu la prolifération cellulaire. Au contraire PDGF-B stimule la prolifération cellulaire et accroît peu la matrice mésangiale [2]. L'approche choisie par Floege *et al.* (Hanovre, Allemagne et Seattle, WA, USA) est différente: ces auteurs ont perfusé par voie intraveineuse pendant 7 jours soit du PDGF-B recombinant, soit du *fibroblast growth factor* basique (b FGF), chez le rat normal ou chez le rat ayant reçu un anticorps anti-cellule mésangiale (anti-Thy 1.1) à une dose faible n'induisant pas de glomérulonéphrite. Les deux facteurs de croissance stimulent plus la prolifération des cellules mésangiales glomérulaires chez les rats anti-Thy 1.1 que chez les rats témoins, et PDGF exerce un effet bien plus puissant que FGF. La prolifération mésangiale est accompagnée d'une production accrue de matrice extracellulaire, et notamment de la chaîne B2 de la laminine et du

collagène de type IV. Aucun rat n'a développé de protéinurie ni de lésions glomérulaires inflammatoires [3]. Avant d'envisager l'utilisation d'antagonistes des facteurs de croissance dans les glomérulonéphrites, il reste à comprendre quand et comment ces facteurs « physiologiques » se transforment en facteurs « pathologiques ».

[1. Kaneda Y, *et al. Science* 1989; 243: 375-8.]

[2. Isaka Y, *et al. J Clin Invest* 1993; 92: 2597-601.]

[3. Floege J, *et al. J Clin Invest* 1993; 92: 2952-3016.]

■■■ Encore l'oncogène *bcl-2*.

Bcl-2 prévient ou retarde l'apoptose (voir m/s n° 6-7, vol. 9, p. 663). Des souris déficientes en *bcl-2* développent une apoptose lymphoïde fulminante, un trouble de la pigmentation (m/s n° 2, vol. 10, p. 208) et des reins polykystiques; la maladie rénale est sévère, caractérisée par une dilatation des tubes proximaux et distaux, et par une hyperprolifération des cellules épithéliales tubulaires et interstitielles [1]. Il reste à comprendre ce que cela nous apprend des mécanismes des polykystoses rénales humaines. Dans un autre domaine, Pezzella *et al.*, à Oxford, GB, ont étudié l'expression de *bcl-2* dans les cancers pulmonaires, excluant les cancers à petites cellules [2]. La protéine Bcl-2 a été détectée dans 25 % des cancers épidermoïdes et dans 12 % des adénocarcinomes. La survie à 5 ans est significativement meilleure dans les cas *bcl-2* positifs et cela est surtout net pour les malades de plus de 60 ans et pour ceux ayant un cancer bronchique épidermoïde. L'expression de *bcl-2* pourrait donc être importante pour le pronostic.

[1. Veis DJ *et al. Cell* 1993; 75: 229-40.]

[2. Pezzella F *et al. NEJM* 1993; 329: 690-4.]