

diaire. Des expériences complémentaires nous indiqueront probablement bientôt si la route peut être encore plus courte, par contact direct entre un récepteur doté de sa propre activité de tyrosine kinase et des facteurs de transcription, comme cela est d'ailleurs suspecté depuis longtemps. Ces récepteurs pourraient ainsi informer les systèmes de régulation génique : directement, par phosphorylation de composants de l'appareil de transcription ; et indirectement, par l'intermédiaire du système des petites protéines G p21^{ras} [1], participant ainsi au contrôle de phases multiples de l'activité cellulaire ■

Axel Kahn

RÉFÉRENCES

1. Kahn A. Les protéines Ras et GAP, des relais sur la voie de transmission du signal passant par l'activation des tyrosine kinases. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 471-5.
2. Fu XY, Schindler C, Improta T, Aebersold RH, Darnell JE. The proteins of ISGF 3, the IFN α induced activator, define a new gene family of signal transducers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 (sous presse).
3. Schindler C, Fu XY, Improta T, Aebersold RH, Darnell JE. The proteins of ISGF 3 : one gene encodes 91 and 84 kDa ISGF 3 α proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992a (sous presse).
4. Veals SA, Schindler C, Leonard D, et al. Subunit of an IFN α responsive transcription factor is related to IRF and Myb families of DNA-binding proteins. *Mol Cell Biol* 1992 (sous presse).
5. Fu XY. A transcription factor with SH2 and SH3 domains is directly activated by an interferon α -induced cytoplasmic protein tyrosine kinase(s). *Cell* 1992 ; 70 : 323-35.
6. Schindler C, Shuai K, Prezioso VR, Darnell JE. Interferon-dependent tyrosine kinase activates latent cytoplasmic transcription factors. *Science* 1992 ; 257 : 809-13.
7. David M, Larner AC. Activation of transcription factors by interferon α in a cell-free system. *Science* 1992 ; 257 : 813-5.
8. Pellegrini S, John J, Shearer M, Kerr IM, Stark GR. Use of a selectable marker regulated by α interferon to obtain mutations in the signaling pathway. *Mol Cell Biol* 1989 ; 9 : 4605-12.
9. Velazquez L, Fellous M, Stark GR, Pellegrini S. A protein tyrosine kinase in the interferon α/β signaling pathway. *Cell* 1992 ; 70 : 313-22.
10. Krolewski JJ, Lee R, Eddy R, Shows TB, Dalla-Favera R. Identification and chromosomal mapping of new human tyrosine kinase genes. *Oncogenes* 1990 ; 5 : 277-82.

TIRÉS A PART

A. Kahn.

Phosphorylation réversible des protéines

Le Prix Nobel 1992 de médecine ou de physiologie a été décerné à Edmond H. Fischer, né le 6 Avril 1920 à Shanghai (Chine), et à Edwin Krebs, né le 6 Juin 1918 à Lansing, Iowa, USA.

Tous deux travaillent depuis longtemps à l'Université Washington de Seattle (WA, USA). Le premier article marquant à la fois leur coopération et le début des travaux qui allaient leur valoir le Prix Nobel a été publié dans Journal of Biological Chemistry en 1955 [1]. Ce travail s'inscrit dans une ligne de recherche dont les grands noms sont les Cori, Carl et Gerti, et l'un de leurs élèves, comme Edwin Krebs lui-même, Earl W. Sutherland. Les Cori avaient découvert l'interconversion de la phosphorylase musculaire entre une forme b, inactive, et a, active, ce qui allait leur valoir le prix Nobel en 1947. Sutherland, quant à lui, reçut le Prix Nobel en 1971 pour la découverte de l'AMP cyclique. Fisher et Krebs démontraient, dans leur article de 1955, que l'interconversion de la phosphorylase était due à une réaction de phosphorylation aboutissant à la forme active et de déphosphorylation la convertissant en la forme b inactive. La même année, Sutherland parvenait aux mêmes résultats avec la phosphorylase hépatique [2]. En 1959, Fischer et Krebs démontraient que l'enzyme responsable de la phosphorylation de la phosphorylase, la phosphorylase kinase, était elle-même activée par phosphorylation [3]. Puis ce fût, en 1968, la découverte par Krebs que c'était l'AMP cyclique qui activait la phosphorylase kinase [4], tandis que Fisher consacrait une grande partie de ses recherches à l'étude de la protéine kinase activée par l'AMP cyclique. Alors qu'il avait fallu 14 ans, de 1955 à 1969 [5], pour observer la régulation par phosphorylation d'autres voies métaboliques que celle de la synthèse et de la dégradation du glycogène, les années qui suivirent montrèrent que la phosphorylation réversible des protéines était la voie la plus universelle de régulation de leur activité, c'est-à-dire de réponse aux signaux multiples intra- et extracellulaires. C'est dire combien sont mérités ces Prix Nobel dont Jacques Demaille parlera plus longuement dans notre prochain numéro. Au tout début des recherches des Cori sur la phosphorylase, qui aurait prédit que ces travaux allaient conduire, directement ou indirectement, à cinq prix Nobel ? Voilà de quoi remplir d'espoir tous ceux à qui l'on reproche parfois le caractère ésotérique de leurs recherches.

Axel Kahn

- [1. Fischer EH, Krebs EG. J Biol Chem 1955 ; 216 : 121-32.]
- [2. Sutherland EW, Wosilait WD. Nature 1955 ; 175 : 169-71.]
- [3. Krebs EG, et al. J Biol Chem 1959 ; 234 : 2867-73.]
- [4. Walsh DA, et al. J Biol Chem 1968 ; 243 : 3763-5.]
- [5. Linn TC, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1969 ; 62 : 234-41.]