

Le jeu du téléphone conduit parfois à des résultats cocasses : quand on se passe un message en se le chuchotant à tour de rôle à l'oreille, le message ne ressemble parfois plus du tout au message initial. Comment nos cellules évitent-elles les déformations des messages extérieurs quand ceux-ci doivent parvenir ainsi, par étapes, jusqu'à leur centre ?

Comme le fonctionnement de l'organisme résulte d'une communica-

tion permanente des cellules entre elles et à l'intérieur d'elles, la fidélité des transmissions est évidemment cruciale.

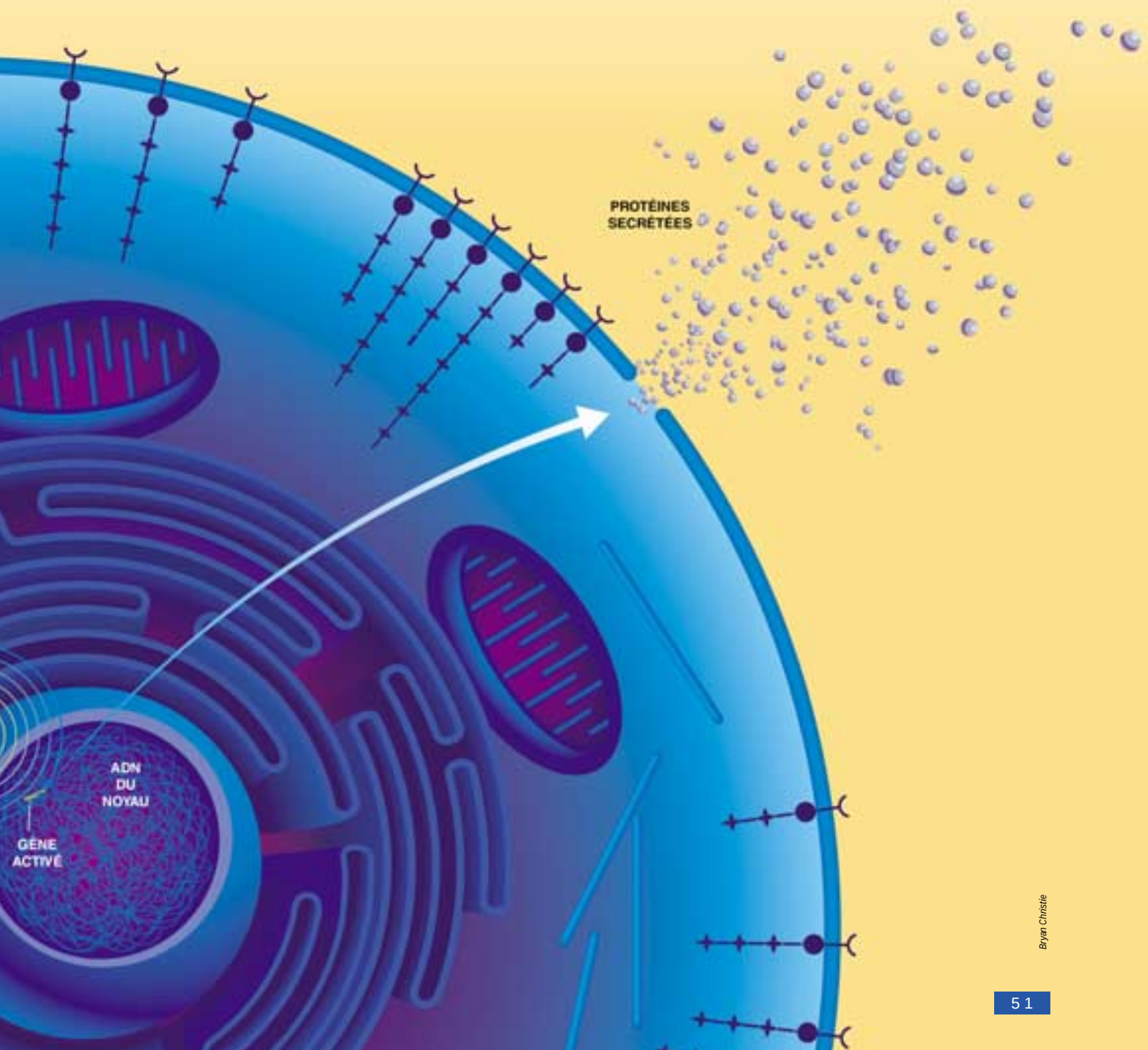
Par exemple, les cellules du pancréas libèrent dans le sang une hormone, l'insuline, qui commande aux cellules musculaires de pomper le glucose (un sucre) dont elles ont besoin pour se contracter ; divers types de cellules immunitaires synthétisent de nombreuses molécules, telles les cyto-

kines, qui coordonnent leur action ; grâce à des messagers chimiques, nommés neuromédiateurs, les cellules du système nerveux communiquent avec leurs voisines.

Tous ces messages déclenchent les réactions appropriées, parce qu'ils sont correctement transmis au cœur des cellules réceptrices et, mieux encore, aux molécules aptes à exécuter les directives reçues, à l'intérieur de ces cellules.

1. LA TRANSMISSION D'UN SIGNAL dans une cellule commence lorsqu'une molécule de signalisation, telle une hormone, s'arrime à des récepteurs situés à la surface de la cellule : cette fonction déclenche

une série de réactions qui conduisent le signal à l'intérieur de la cellule par l'intermédiaire de circuits de signalisation spécifiques. Finalement, le signal atteint des molécules cibles, par exemple un gène.



Quelles voies les signaux empruntent-ils, dans les cellules? Ces 15 dernières années, les biologistes ont identifié les mécanismes qui assurent la fiabilité des communications intracellulaires. Les récentes découvertes permettent d'imaginer de nouveaux traitements de maladies causées ou amplifiées par des défauts de signalisation cellulaire : le cancer, le diabète, certains troubles immunitaires...

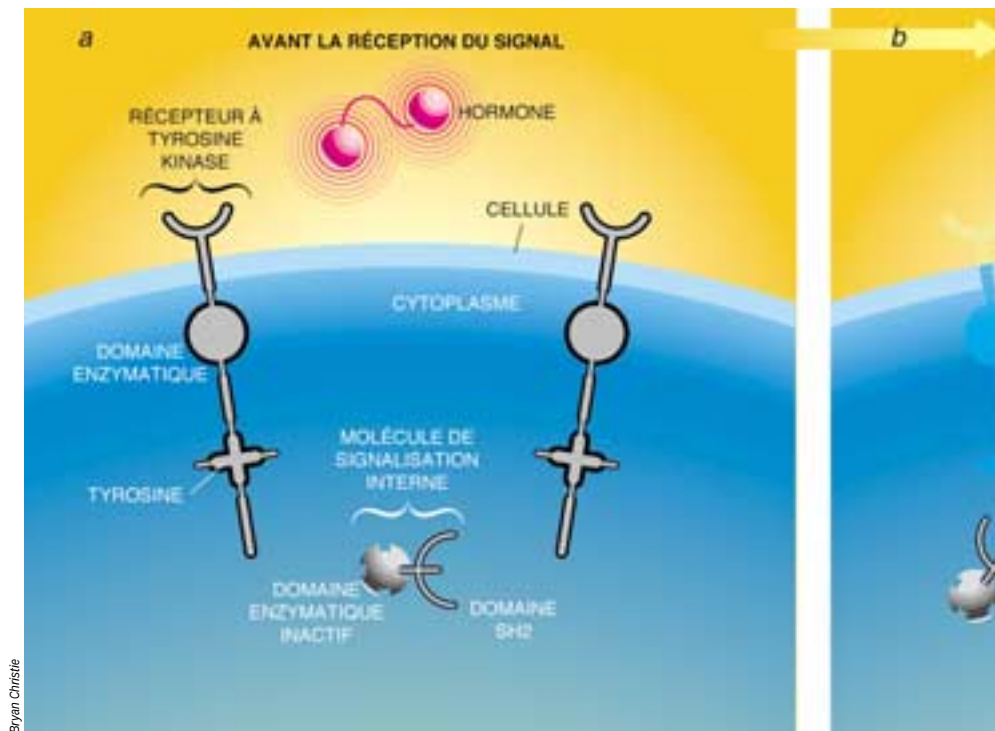
Un téléphone cellulaire

Ces résultats se fondent sur des études effectuées à la fin des années 1950 par Edwin Krebs et Edmond Fischer, de l'Université de Washington, et par Earl Sutherland, de l'Université Vanderbilt. Dans les décennies suivantes, chacun d'eux recevait le prix Nobel pour l'identification des premières molécules servant de messenger dans le cytoplasme (le liquide qui renferme le noyau et tous les éléments internes de la cellule).

Ainsi, au début des années 1980, les biologistes connaissaient le mécanisme de la transduction, c'est-à-dire du passage d'une information de l'extérieur à l'intérieur d'une cellule : un messenger, souvent une hormone, se fixe momentanément sur un récepteur présent à la surface d'une cellule, à la manière d'une clé qui entrerait dans une serrure. Ce récepteur transmet ensuite le message à l'intérieur de la cellule, car ils est physiquement relié au cytoplasme.

Généralement les récepteurs sont des protéines, c'est-à-dire des chaînes repliées d'acides aminés, avec au moins trois domaines : une région externe à laquelle se lie le messenger, une région qui est plongée dans la membrane externe de la cellule, et une région qui baigne dans le cytoplasme. La fixation du messenger sur le site externe déclenche une déformation de la région cytoplasmique ; celle-ci interagit alors avec une ou plusieurs molécules qui relaient l'information dans le cytoplasme.

Pendant longtemps, on a ignoré comment ce système évitait les erreurs de transmission. On considérait alors les cellules comme des «ballons» emplis d'une «soupe cytoplasmique» où flottaient des protéines et des organites (des compartiments intracellulaires tels le noyau ou les mitochondries). Comment un messenger moléculaire acheminait-il infailli-



2. LES MOLÉCULES qui assurent les communications dans les cellules, tels les récepteurs à tyrosine kinases, sont souvent constituées de domaines qui ont des effets distincts (a) : quand une hormone s'amarre à l'une de ces molécules à la surface de la cellule, les récep-

blement et rapidement les directives jusqu'aux ouvriers intracellulaires? Les progrès récents dans la compréhension de la communication intracellulaire découlent de l'identification de protéines cytoplasmiques sollicitées lorsqu'un récepteur dit à tyrosine kinase est activé par un messenger : un domaine de ces récepteurs a une activité enzymatique ; il ajoute un groupe phosphate à une tyrosine (un acide aminé) des protéines auxquelles il se lie. Ces récepteurs sont notamment ceux des hormones qui commandent la réplication cellulaire, la spécialisation ou le métabolisme.

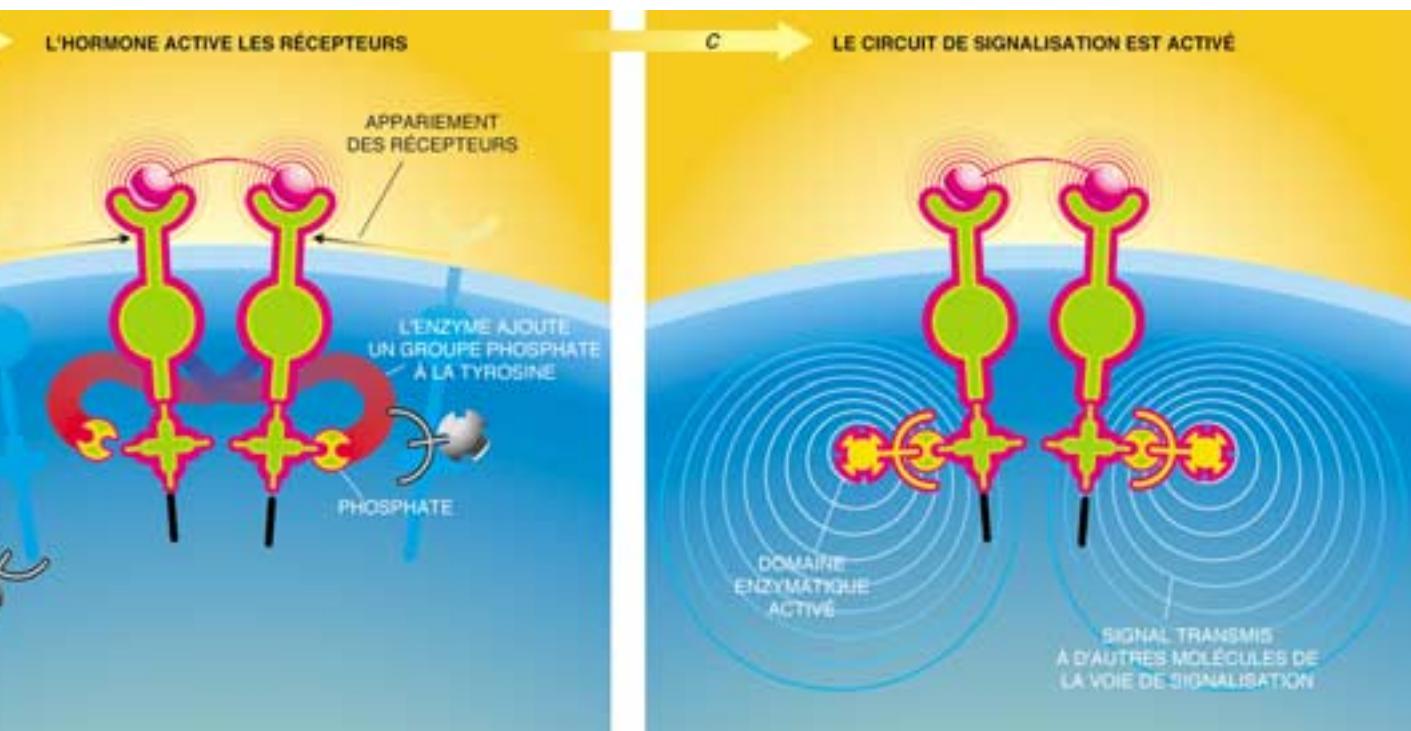
De l'importance des jeux d'enfants

Dans les années 1980, à l'Université de New York, plusieurs équipes de biologistes ont montré que la liaison des hormones sur les récepteurs à tyrosine kinases provoque l'appariement de ces récepteurs, qui se phosphorylent mutuellement (la phosphorylation est l'ajout d'un groupe phosphate). Puis l'équipe de l'un d'entre nous (T. Pawson) a découvert que les récepteurs modifiés interagissent avec des protéines qui comportent un domaine nommé SH2.

À cette époque, on supposait que les messages étaient transmis par des réactions enzymatiques, non coordonnées, au cours desquelles une enzyme modifie une autre molécule sans s'associer à elle fermement et sans être elle-même modifiée. Cependant, lorsqu'ils sont phosphorylés, les récepteurs à tyrosine kinases ne changent pas obligatoirement la chimie des protéines porteuses d'un domaine SH2 auxquelles ils se lient : il n'y a donc pas de réaction enzymatique. En revanche, sur plusieurs d'entre eux, les domaines SH2 s'adaptent aux tyrosines phosphorylées, à la manière des briques de Lego.

Vers le milieu des années 1990, des équipes ont démontré que de nombreuses protéines du réseau de communication cellulaire interne sont composées de plusieurs domaines ; certains de ceux-ci, et parfois tous, connectent les protéines.

Comment ces domaines qui n'ont pas de fonction enzymatique contribuent-ils à la communication rapide et spécifique, à l'intérieur des cellules? Parfois, ils favorisent les domaines enzymatiques nécessaires à la transmission de l'information. Par exemple, quand une protéine porteuse d'un



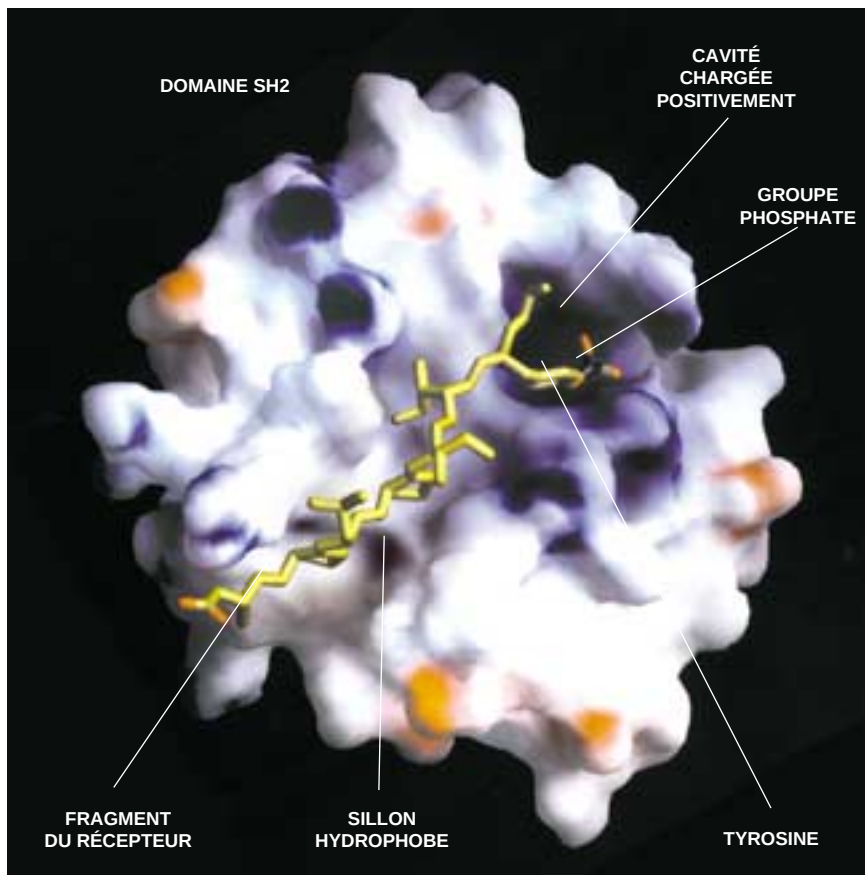
teurs s'apparient et le domaine enzymatique de chacun ajoute un groupe phosphate à un acide aminé (la tyrosine) de l'autre (b). Puis, les domaines SH2 d'autres protéines se fixent sur ces tyrosines modifiées (c). Cette liaison active des domaines enzymatiques qui transmettent le message en catalysant d'autres réactions chimiques (non représentées).

domaine connecteur comporte aussi un domaine enzymatique, la fixation du domaine connecteur sur une autre protéine place parfois le domaine enzymatique à l'endroit le plus efficace : à proximité d'activateurs, par exemple, ou au contact de la cible de l'enzyme.

Dans certaines protéines à domaines SH2, le domaine connecteur est parfois replié autour du domaine enzymatique, qui est alors inhibé : le domaine enzymatique agit lorsque le domaine SH2 se déroule, par exemple après s'être lié à un récepteur activé.

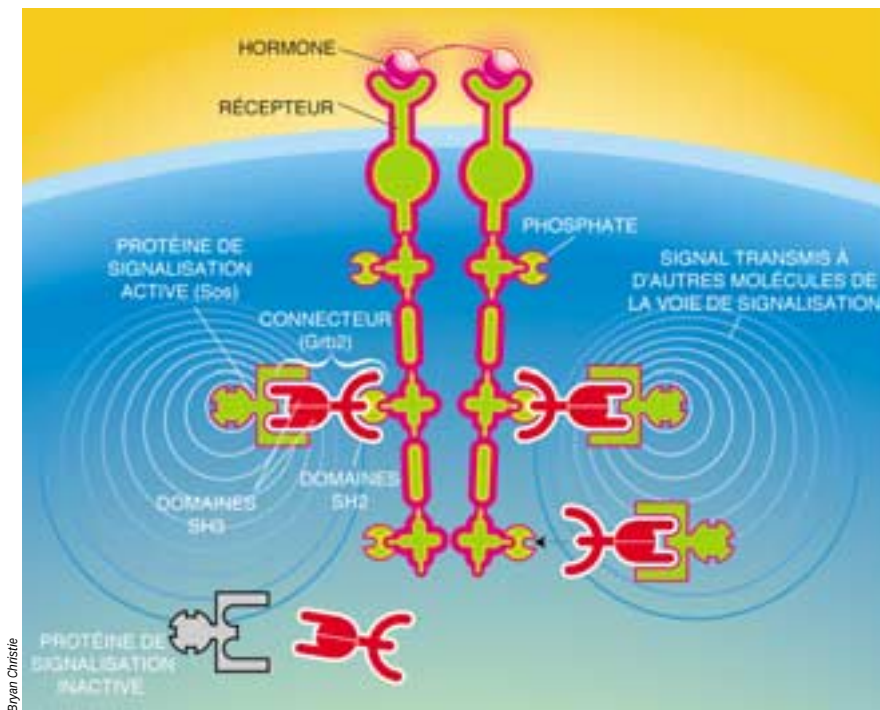
Une protéine uniquement composée de domaines connecteurs peut fonctionner à la manière d'une rallonge à prises multiples branchée sur une prise murale unique : un domaine se connecte sur la partie cytoplasmique d'un récepteur, et les autres domaines se lient à des protéines intracellulaires, qui forment ainsi un réseau. Grâce à ces rallonges moléculaires, les cellules disposent, pour un circuit de signalisation particulier, d'un plus grand nombre d'enzymes.

Les domaines non enzymatiques ont d'autres fonctions : par exemple, certaines molécules ont un domaine connecteur à une protéine et un domaine connecteur à l'ADN ; ce dernier se lie à une séquence spécifique



3. LE DOMAINE SH2 (grosse structure blanche) d'une molécule de signalisation s'associe à un segment d'un récepteur (en jaune) lorsque celui-ci, activé par un messageur extracellulaire, a reçu un groupe phosphate sur une tyrosine. Une cavité du domaine SH2, chargée positivement, se lie au groupe phosphate, chargé négativement. D'autre part, des acides aminés voisins du groupe phosphate s'ajustent au sillon hydrophobe (insoluble dans l'eau) du domaine SH2.

Julie Forman-Kay, Université de Toronto, et Tony Pawson



Bryan Christie

4. CERTAINES MOLÉCULES DE SIGNALISATION, dans les cellules, sont uniquement constituées de domaines connecteurs, tels ceux qui sont nommés SH2 et SH3. Grâce à ces «connecteurs», les cellules établissent des circuits de communication, formés de protéines variées. Ici, par exemple, le connecteur Grb2 (en rouge) capte l'enzyme Sos et la fait participer à un circuit de signalisation.

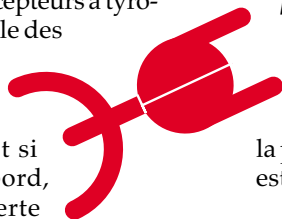
de nucléotides (les nucléotides sont les sous-unités de l'ADN). À l'Université Rockefeller, James Darnell a montré que l'une de ces protéines connecteurs se fixe d'abord sur un récepteur à tyrosine kinase activé : l'interaction détache la protéine qui, modifiée, migre ensuite vers le noyau et se lie à un gène particulier ; ce dernier s'exprime alors. Ici, le récepteur est la seule enzyme du processus de communication ; tous les mécanismes qui suivent l'activation du récepteur s'effectuent par l'intermédiaire de la reconnaissance de protéines par d'autres protéines ou par de l'ADN.

Un système commun spécifique

Alors que les biologistes exploraient ces mécanismes, on a découvert que le cytoplasme n'est pas le milieu désordonné qu'on imaginait naguère ; c'est un milieu organisé, plein d'organites et de protéines. Ainsi, dans les cellules, la fidélité des communications dépend de l'emboîtement judicieux des protéines. Grâce aux complexes qu'ils forment, les domaines enzymatiques, ou les domaines connecteurs et leurs cibles sont déplacés rapidement et dans le

bon ordre dès l'activation d'un récepteur situé à la surface de la cellule.

L'étude des récepteurs à tyrosine kinases et celle des domaines SH2 a révélé pourquoi la transmission des messages est si fiable. Tout d'abord, après la découverte des domaines SH2, on a identifié une centaine de protéines dotées de ce domaine SH2. Comment les différents types de récepteurs attirent-ils des protéines à domaines SH2 spécifiques ? L'évolution a trouvé une solution simple : chaque domaine SH2 comporte une première région qui s'adapte parfaitement sur une tyrosine phosphorylée, et une deuxième région, différente selon les domaines SH2, qui reconnaît un motif particulier d'environ trois acides aminés à proximité de la tyrosine phosphorylée. Ainsi, tous les domaines SH2 se fixent à une tyrosine phosphorylée, mais chacun a une affinité particulière pour les acides aminés adjacents du récepteur. Ces acides aminés constituent un «code d'identification» du domaine SH2, qui devient alors spécifique d'un récepteur donné.



Puisque chaque domaine SH2 est associé à un domaine enzymatique ou à un domaine connecteur différent, ce code détermine également le circuit en aval du récepteur. D'autres types de domaines connecteurs ont des mécanismes de reconnaissance analogues.

Les mécanismes de ce codage ont été bien explorés à propos d'un facteur de croissance protéique libéré par les plaquettes (des cellules sanguines qui commandent la coagulation) après la rupture d'un vaisseau sanguin. Il se lie à un récepteur à tyrosine kinase spécifique, à la surface des cellules de muscle lisse de la paroi des vaisseaux sanguins. Cette liaison provoque le regroupement des récepteurs et la phosphorylation d'une tyrosine sur chacun d'eux. Cette modification attire vers le récepteur une protéine nommée Grb2, constituée d'un domaine SH2 spécifique et de l'association de deux autres domaines connecteurs nommés SH3. La protéine Grb2 est un connecteur classique, sans activité enzymatique, mais ses domaines SH3, par leur affinité avec un acide aminé, la proline, se lient à une protéine Sos dont un des domaines est enzymatique (voir la figure 4). Cette protéine Sos active alors une protéine Ras, associée à la membrane de la cellule musculaire. Après plusieurs réactions enzymatiques assurées par la protéine Ras, la division des cellules est favorisée : la blessure se cicatrise.

Structures de synapse

Les réseaux de signalisation commandés par des récepteurs à tyrosine kinases semblent fonctionner grâce à de petites protéines connecteurs. À l'inverse, les protéines de communication interne des neurones ont un nombre incroyablement grand de domaines connecteurs : ces protéines sont dites de structure, car elles maintiennent en permanence des protéines de signalisation à un endroit donné. L'existence de tels complexes indique que certains réseaux de signalisation sont présents sous forme de connexions durables dans les cellules : ainsi le transfert de l'information est plus rapide et plus précis.

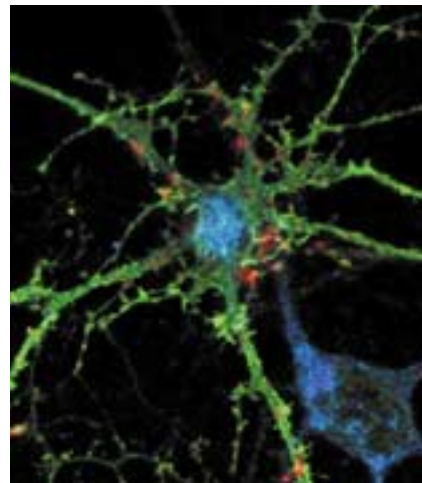
Une des protéines de structure la mieux connue est la protéine PSD-95 : elle intervient surtout dans les neurones qui assurent l'apprentissage.

Dans le tissu nerveux, des informations passent d'un neurone à un autre par des zones de contact nommées synapses : le neurone émetteur, présynaptique, libère un messenger chimique, un neuromédiateur, qui diffuse dans l'espace intercellulaire jusqu'à des récepteurs du neurone récepteur, postsynaptique. Une fois activés, ces récepteurs ouvrent des canaux ioniques de la membrane. Quand des ions ont traversé ces canaux ioniques, des enzymes du neurone postsynaptique produisent une impulsion électrique, qui parcourt l'axone du neurone (une longue extension) jusqu'aux minuscules branches terminales, qui sécrètent à leur tour des neuromédiateurs. La naissance d'un influx nerveux, dans le neurone postsynaptique, nécessite l'action simultanée de nombreux composants du système de signalisation.

La protéine PSD-95 a notamment trois domaines nommés PDZ : le

premier s'associe à la région cytoplasmique du récepteur qui capte le neuromédiateur nommé glutamate ; le deuxième est lié à un canal ionique spécifique des ions potassium ; le troisième retient des protéines dans le cytoplasme. Ainsi la protéine PSD-95 synchronise et coordonne plusieurs molécules de la signalisation. Dans l'œil de la drosophile, la transmission de l'information visuelle au cerveau est également assurée par une protéine de structure à domaines PDZ : la protéine InaD (voir la figure 6).

L'équipe de J. Scott a étudié un autre complexe de signalisation récemment découvert dans des neurones de mammifères : il est constitué d'une protéine de structure, nommée yotiao, qui relie un récepteur du glutamate et un canal ionique. Elle est également liée à une kinase qui ajoute un groupe phosphate au canal ionique pour l'ouvrir quand le récepteur est activé par le glutamate. En outre, elle a une enzyme phospho-



Lorene Langeberg, Vollum Institute

5. DANS CE NEURONE, deux protéines de structure ont été colorées : la protéine de structure yotiao (en vert) maintient des enzymes de signalisation à proximité des canaux ioniques, et la protéine PSD-95 (en rouge) groupe un récepteur et un autre canal ionique dans des synapses (les zones où les informations s'échangent entre les neurones). Une autre enzyme de signalisation est colorée en bleu.

Communication défaillante

De nombreuses maladies résultent, au moins partiellement, d'une signalisation anormale dans certaines cellules. Le cancer, par exemple, est dû à des mutations génétiques qui augmentent l'activité de circuits de transmission, tels ceux qui commandent la division des cellules : les cellules cancéreuses réagissent comme si elles étaient sans cesse stimulées, de sorte qu'elles prolifèrent.

Quelques inhibiteurs de signaux sont administrés contre le cancer du sein ; beaucoup d'autres sont à l'étude, et des essais cliniques indiquent qu'un médicament qui inhibe la «tyrosine kinase d'Abelson» est efficace contre des leucémies.

Une signalisation excessive est aussi responsable de la «prolifération des lymphocytes liée au chromosome X». Chez les personnes atteintes de cette maladie, le virus d'Epstein-Barr, normalement anodin, provoque une réaction excessive des lymphocytes T cytotoxiques (des «globules blancs», c'est-à-dire des cellules immunitaires).

En 1998, des biologistes ont montré que cet emballement fatal résulte de l'absence d'une petite protéine, nommée SAP, constituée d'un seul domaine SH2 : quand des lymphocytes T cytotoxiques détectent des cellules colonisées par le virus d'Epstein-Barr, une série de réactions biochimiques internes les conduit à attaquer les cellules infectées. Normalement la protéine SAP modère cette attaque en entourant les sites de certains composés de signalisation et en brisant ainsi la chaîne de signalisation. Cependant, en l'absence de protéines SAP, les lymphocytes T cytotoxiques ne sont plus contenus.



D'autres maladies sont dues, au contraire, à une activité insuffisante des systèmes de signalisation intracellulaires : c'est le cas de diverses maladies immunitaires, tel le diabète de type 2. Normalement, les cellules musculaires et graisseuses de l'organisme prélèvent du glucose (un sucre) dans le sang, lorsque l'insuline libérée par le pancréas signale que cette absorption est nécessaire. Quand les récepteurs de l'insuline transmettent mal le message aux molécules internes, la concentration en glucose dans le sang est excessive, et un diabète se déclare.

Des médicaments qui augmentent l'activité du récepteur de l'insuline ou celle des molécules de signalisation intracellulaire pourraient lutter contre la maladie. L'un de ces composés, qui stimule le récepteur de l'insuline, vient d'être testé avec succès sur des souris.

Les bactéries et les virus détournent parfois les systèmes de signalisation des cellules humaines. Par exemple, les bactéries de la peste *Yersinia pestis* et les souches pathogènes d'*Escherichia coli* injectent dans les cellules humaines leurs propres protéines : certaines modifient les

circuits de signalisation, qui favorisent alors l'association des bactéries aux cellules et annihilent les défenses anti-bactériennes de ces dernières.

D'autre part, les virus pénètrent souvent dans les cellules humaines en se fixant sur des récepteurs de certains circuits de signalisation : ils modifient alors le réseau de communication interne des cellules et favorisent leur réplication et leur libération.

Bettmann/Corbis

tase, qui enlève des groupes phosphates aux protéines : la phosphatase ferme le canal ionique lorsque le glutamate est absent du récepteur. Grâce à ce dispositif, les ions ne traversent le canal ionique qu'en présence de glutamate sur le récepteur.

Les kinases et les phosphatases, dont les actions sont inverses, commandent la plupart des activités dans les cellules. Quand une kinase active une protéine, une phosphatase associée l'inactive, ou *vice versa*. Les cellules humaines fabriquent des centaines de kinases et de phosphatases différentes, associées aux protéines de structure : ces dernières assurent la fiabilité du système en maintenant les kinases et les phosphatases appropriées près des protéines qu'elles modifient.

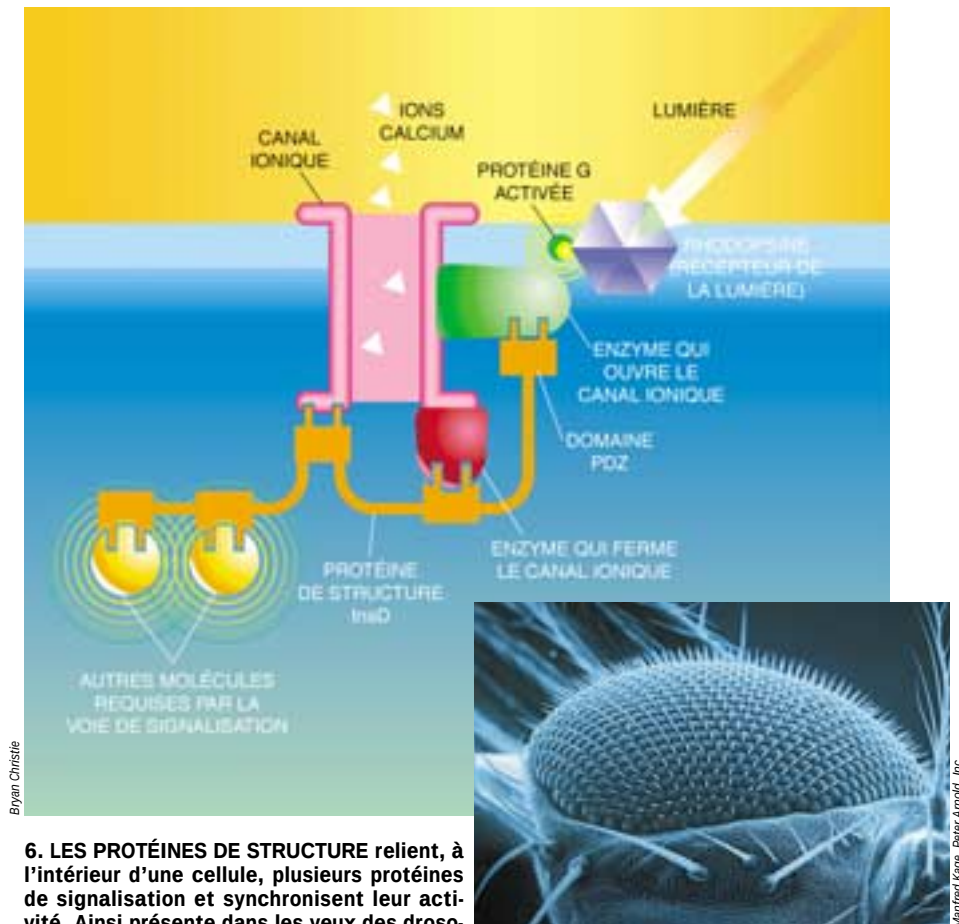
Le code de la signalisation

L'apparition de ce système de signalisation modulaire, au cours de l'évolution, est un avantage pour les cellules qui, mélangeant et associant des domaines existants, engendrent de nombreuses molécules et combinaisons de molécules : elles construisent ainsi un réseau de circuits avec une gamme réduite de briques de construction. De surcroît, l'apparition d'un nouveau domaine qui s'associe à des domaines existants accroît la souplesse de l'ensemble, de la même manière que l'adjonction d'un nouveau chiffre aux numéros de téléphone d'un pays conserve la fonctionnalité de l'ancien système de numérotation tout en augmentant les possibilités.

Les biologistes cellulaires ont été passionnés par cette découverte des voies de signalisation cellulaires. Toutefois, ils savent aussi que les nouveaux résultats ont des applications importantes.

Les équipes du Projet Génome Humain ont récemment annoncé le séquençage du génome humain : pour mieux connaître et mieux traiter les maladies, ceux d'entre nous qui étudient le fonctionnement des cellules devront discerner les rôles biologiques des gènes nouvellement découverts, c'est-à-dire le rôle des protéines codées par ces gènes.

Connaissant les séquences des acides aminés et les fonctions d'un grand nombre de domaines de protéines de signalisation, nous avons les moyens d'identifier, parmi les nouveaux gènes,



6. LES PROTÉINES DE STRUCTURE relient, à l'intérieur d'une cellule, plusieurs protéines de signalisation et synchronisent leur activité. Ainsi présente dans les yeux des drosophiles (en bas, à droite), la protéine InaD participe à la transmission des informations visuelles au cerveau. Trois des cinq domaines connecteurs PDZ se lient respectivement à un canal ionique, à une enzyme qui ouvre le canal quand la lumière atteint un récepteur sensible à la lumière (la rhodopsine) et enfin à une enzyme qui le ferme rapidement. Les deux autres domaines PDZ assurent la transmission de l'information en réquisitionnant d'autres molécules de signalisation.

ceux qui codent une protéine de signalisation et, le cas échéant, quelles molécules interagissent avec elle. Avec suffisamment de données de ce type, nous pourrions progressivement établir un diagramme des connexions à l'intérieur des cellules de l'organisme. Grâce à ce diagramme, on cherchera des méthodes pour «reconnecter» des cel-

lules défaillantes et réparer des anomalies, tels des signaux aberrants (voir l'encadré de la page 55).

En apprenant le langage qu'utilisent les cellules pour communiquer entre elles ou avec leurs «ouvriers» internes, nous écouterons leurs dialogues et interviendrons lorsque les communications seront perturbées.

John SCOTT travaille à l'Institut médical Howard Hughes. Tony PAWSON est professeur de génétique moléculaire et médicale à l'Université de Toronto.

Bruce ALBERTS et al., *Molecular Biology of the Cell*, Garland Books, 1994.

Tony PAWSON, *Protein Modules and Signaling Networks*, in *Nature*, vol. 373, pp. 573-580, 16 février 1995.

Tony PAWSON et John D. SCOTT, *Signaling through Scaffold, Anchoring and Adaptor Proteins*, in *Science*, vol. 278, pp. 2075-2080, 19 décembre 1997.

Tony. HUNTER, *Signaling : 2000 and*

Beyond, in *Cell*, vol. 100, n°1, pp. 113-127, 7 janvier 2000.

The European Molecular Biology Laboratory SMART database Web site is at <http://smart.embl-heidelberg.de/>

The Howard Hughes Medical Institute News Web site is at www.hhmi.org/news/scott.htm

The Oregon Health Sciences Vollum Institute Web site is at www.ohsu.edu/vollum/faculty/scott/index.htm

The Samuel Lunenfeld Research Institute at Mount Sinai Hospital, Toronto, Web site is at www.mshri.on.ca/pawson/research.html

