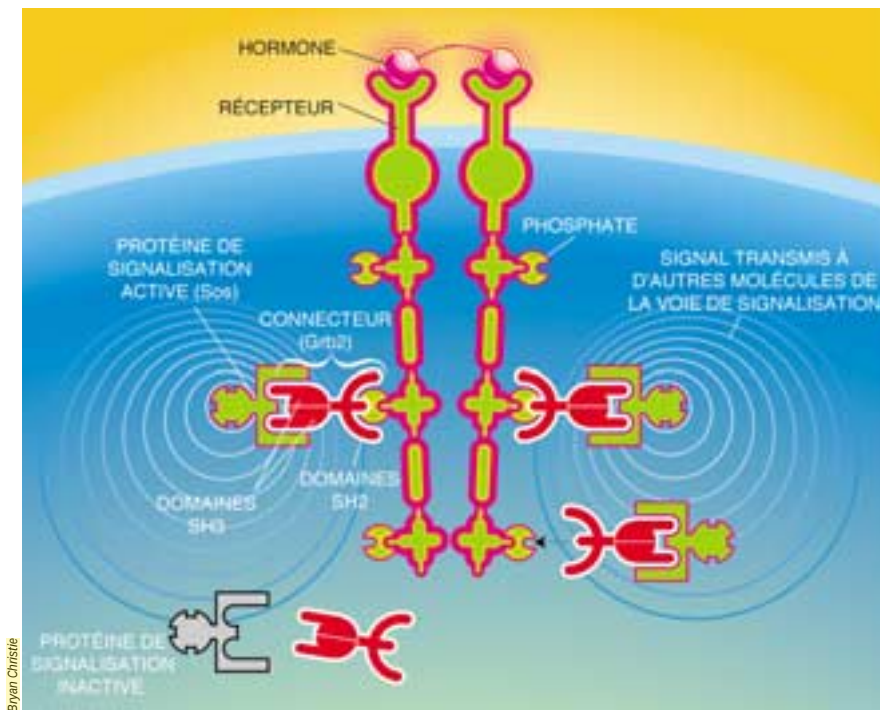




Bryan Christie

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.

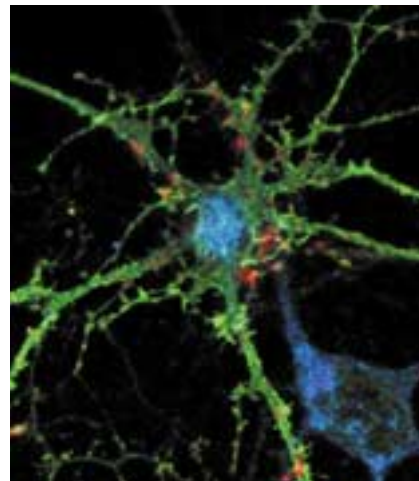
Une des protéines de structure la mieux connue est la protéine PSD-95 : elle intervient surtout dans les neurones qui assurent l'apprentissage.

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