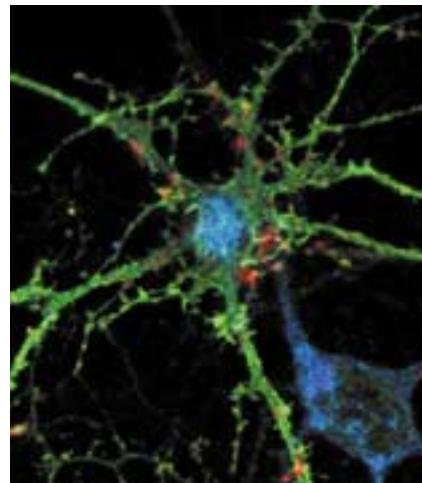


Dans le tissu nerveux, des informations passent d'un neurone à un autre par des zones de contact nommées synapses : le neurone émetteur, présynaptique, libère un messenger chimique, un neuromédiateur, qui diffuse dans l'espace intercellulaire jusqu'à des récepteurs du neurone récepteur, postsynaptique. 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.

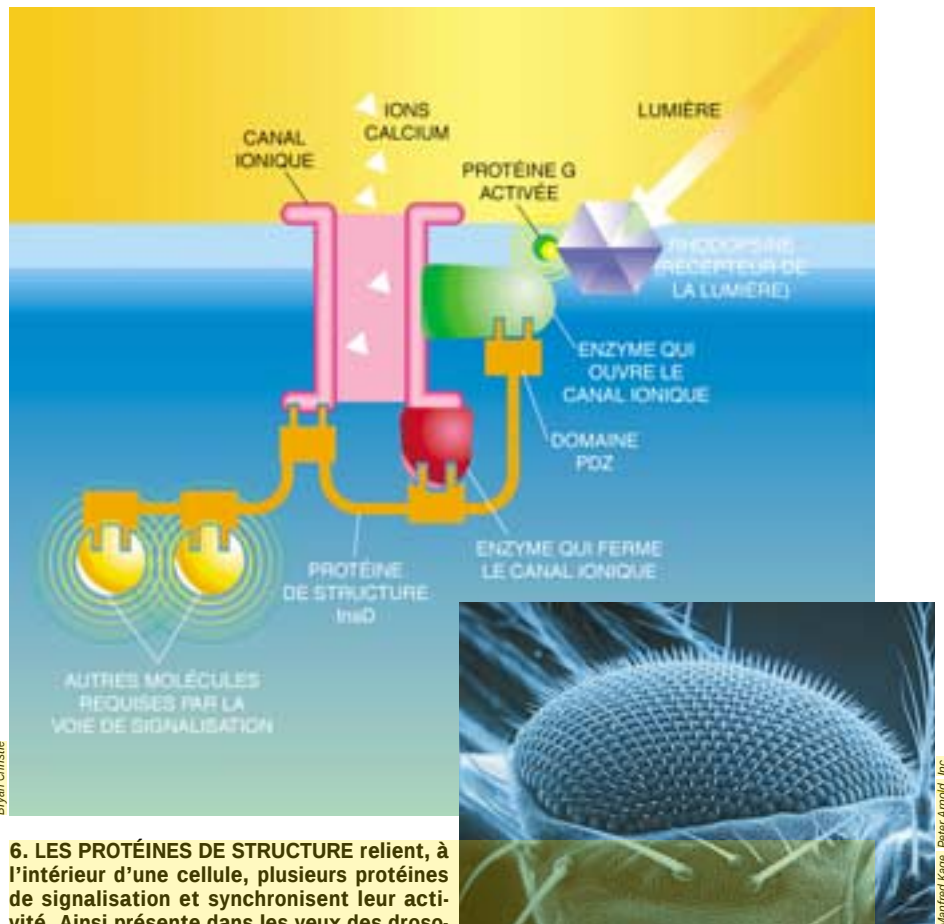
Le code de la signalisation

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 défailtantes 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