

Voies de signalisation empruntant les petites protéines G p21^{ras} : rôle de GAP

A. Yatani *et al.* ont montré, en 1990, que p21^{ras} ou une protéine GAP (*GTPase activating protein*) pouvaient interrompre le signal entre le récepteur muscarinique de l'acétylcholine des oreillettes cardiaques, des grandes protéines G trimériques (G_k, probablement G₁₂ ou G₁₃), et le canal potassium dépendant de l'acétylcholine. L'interruption se fait en découplant le récepteur de la protéine G, et non pas en bloquant l'effet de la protéine G activée sur le canal. La base biochimique de cet effet n'est pas connue, mais G. A. Martin *et al.*, du laboratoire de

McCormick (Emeryville, CA, USA), en collaboration avec l'équipe de Yatani (Houston, TX, USA), ont voulu tester les régions de GAP nécessaires à cet effet [2]. Les protéines GAP possèdent, du côté aminoterminal, plusieurs domaines d'homologie avec la protéine p60^{src} : deux domaines SH2 (*Src homology*) et un domaine SH3. La partie carboxyterminale est celle qui interagit normalement avec p21^{ras}. La délétion des domaines SH2 et SH3 bloque l'effet de GAP sur la transduction du signal acétylcholine, alors que la délétion de la région d'interaction avec p21^{ras}, nécessaire à l'activation de l'activité GTPasique de la protéine Ras, transforme le GAP en un découplant constitutif. Ces résultats suggèrent (*figure 1*) que le rôle de p21^{ras} activé, c'est-à-dire lié au GTP, serait de désinhiber la protéine GAP, qui serait le véritable effecteur du phénomène étudié. En ce sens, p21^{ras}-GTP se comporterait un peu comme une hormone stéroïde se liant à son récepteur, l'activant ou lui permettant de se fixer à sa cible. Ces résultats démontrent que la protéine GAP n'intervient pas seulement pour désensibiliser la protéine p21^{ras}-GTP en stimulant l'hydrolyse du GTP en GDP, mais se comporte, au moins dans cet exemple et si l'hypothèse des auteurs est exacte, comme le véritable effecteur modulé par p21^{ras}.

■■■ BRÈVE ■■■

■■■ Prolongation de la tolérance à des allogreffes cardiaques par injection d'anticorps dirigés contre des protéines d'adhérence. LFA-1 (*leucocyte function-associated antigen*) et ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule 1*) forment une paire de molécules d'adhérence contractant entre elles des interactions hétérotoniques de type récepteur-ligand. De telles interactions sont importantes pour la stabilisation des liaisons intercellulaires au cours de phénomènes de reconnaissance immunitaire et d'inflammation. Il existe une maladie comportant un défaut de synthèse de la molécule LFA-1, caractérisée par un déficit immunitaire sévère [1]. Des anticorps anti-LFA-1 ont un puissant effet immunosuppresseur, confirmant le rôle de ces phénomènes d'adhérence dans l'immunité. Une équipe japonaise de Tokyo vient de démontrer que la combinaison d'anticorps monoclonaux dirigés contre LFA-1 et ICAM-1 permettait d'obtenir, chez la souris, une survie à long terme d'allogreffes cardiaques [2]. De façon surprenante, la combinaison des deux anticorps est absolument indispensable pour obtenir une tolérance significative, chacun d'entre eux isolément ayant peu d'effet. La raison de ce phénomène est, très probablement, que LFA-1 aussi bien que ICAM-1 possèdent plusieurs partenaires alternatifs. Ces résultats sur un modèle murin vont très probablement inciter plusieurs équipes à travers le monde à tester l'utilité d'une telle mesure dans la tolérance aux greffes chez l'homme.

[1. Fischer A, *et al. médecine/sciences* 1987 ; 3 : 334-43.]
 [2. Isoten G, *et al. Science* 1992 ; 255 : 1125-7.]

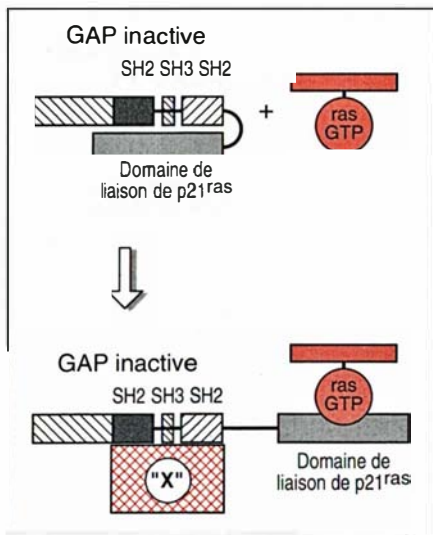


Figure 1. **Modèle hypothétique de l'interaction entre p21^{ras}, GAP et leur cible X.** La protéine GAP est représentée sous ses formes supposées inactive et active, avec ses domaines d'homologie src SH2 et SH3 et son domaine de liaison de p21^{ras}. Ce dernier, lorsqu'il ne fixe pas p21^{ras}, aurait un rôle inhibiteur sur l'interaction des domaines SH2 et SH3 avec la cible X. En revanche, l'interaction de p21^{ras} GTP avec la partie carboxy-terminale de GAP permettrait de rendre accessibles les domaines SH2 et SH3 à l'interaction avec X. (D'après [2].)

A. K.

1. Yatani A, Okabe K, Polakis P, Halenbeck R, McCormick F, Brown AM. *ras* p21 and GAP inhibit coupling of muscarinic receptors to atrial K⁺ channels. *Cell* 1990 ; 61 : 769-76.
 2. Martin GA, Yatani A, Clark R, *et al.* GAP domains responsible for Ras p21-dependent inhibition of muscarinic atrial K⁺ channel currents. *Science* 1992 ; 255 : 192-4.