

Mécanisme d'action de l'insuline et de son récepteur

La nouvelle consacrée il y a plus d'un an au clonage moléculaire du gène codant pour le récepteur de l'insuline (*médecine/sciences* n° 3, vol. 1, p. 162) se terminait par la phrase « la mutation *in vitro* du gène cloné en des sites spécifiques, suivie de son transfert dans des cellules en culture et de l'étude du fonctionnement du récepteur codé par le gène muté, permettra d'ana-

lyser le mécanisme moléculaire de l'action de l'insuline ». Les premiers résultats, extrêmement importants, d'une telle étude viennent d'être publiés par l'équipe de William J. Rutter [1]. L'intégration dans des cellules de hamster d'un ADN complémentaire du messageur humain, placé sous le contrôle d'un promoteur viral fort, permet d'exprimer à la surface cellulaire le

récepteur humain. L'isolement par « tri de cellules » de celles qui possèdent le plus grand nombre de récepteurs permet ensuite d'obtenir des lignées cellulaires 1 000 fois plus riches en récepteur de l'insuline que les cellules humaines normales, mais dont les propriétés et le potentiel prolifératif sont normaux. Lorsque, avant son intégration, l'ADNc a été modifié

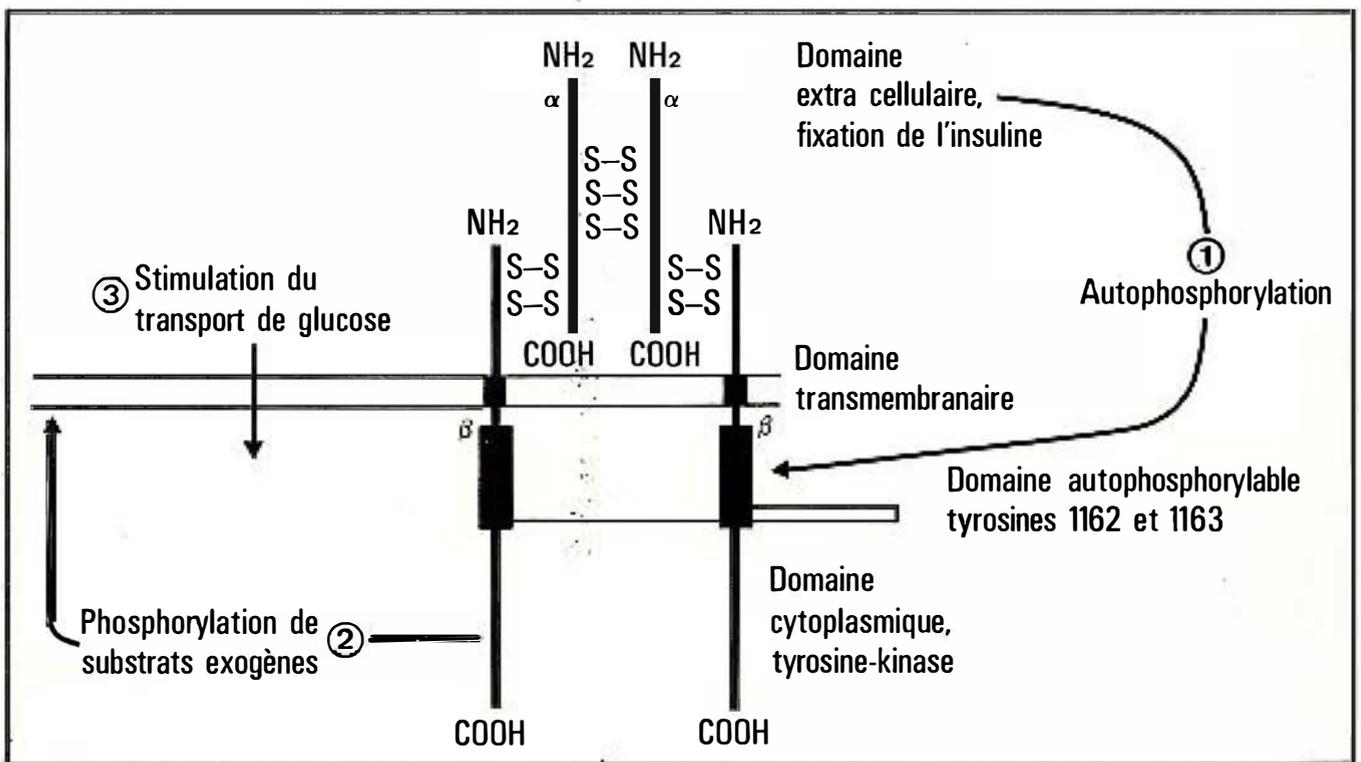


Figure 1. Schéma de l'action de l'insuline sur le transport transmembranaire du glucose. L'explication de ce schéma est donnée dans le texte.

de telle sorte que les deux tyrosines du site autophosphorylable (voir schéma médecine/sciences n° 3, vol. 1, p. 162 et figure 1) sont remplacées par des phénylalanines, le récepteur codé par ce « gène muté » n'est plus « autophosphorylable », son activité de protéine kinase spécifique des résidus tyrosines de substrats exogènes est basse... et surtout le transport transmembranaire de glucose stimulé par l'insuline est extrêmement diminué. Un même résultat est obtenu lorsqu'une délétion correspondant aux 112 acides aminés carboxyterminaux est introduite dans l'ADNc.

Ces résultats prouvent de façon remarquable que l'activité protéine kinasique de la chaîne β du récepteur est régulée par l'autophosphorylation de deux résidus tyrosines et est indispensable à la régulation par l'insuline du transport transmembranaire du glucose. La cascade d'événements intervenant dans ce phénomène est résumée dans la figure 1 : la fixation de l'insuline sur le récepteur entraîne une autophosphorylation des tyrosines 1162 et 1163 de la chaîne β , qui est elle-même associée à une stimulation de l'activité protéine kinasique du récepteur sur d'autres substrats. La phosphorylation de protéines membranaires encore inconnues conduirait à l'activation du transport du glucose. Ce modèle est parfaitement cohérent avec une constatation clinique rapportée il y a deux ans [2, 3] : l'autophosphorylation de la chaîne β du récepteur est anormalement faible chez certains malades ayant un diabète insulino résistant. A.K.

1. Ellis L, Clauser E, Morgan OD, Edery M, Roth R, Rutter VJ. Replacement of insulin receptor tyrosine residues 1162 and 1163 compromises insulin-stimulated kinase activity and uptake of 2-deoxyglucose. *Cell* 1986; 45 : 721-32.

2. Grunberger G, Zick Y, Gorden P. Defect in phosphorylation of insulin receptors in cells from an insulin-resistant patient with normal insulin binding. *Science* 1984; 223 : 932-4.

3. Grigorescu F, Flier JS, Kahn RC. Defect in insulin receptor phosphorylation in erythrocytes and fibroblasts associated with severe insulin resistance. *J Biol Chem* 1984; 259 : 15003-6.

Flash! Le gène de la myopathie de Duchenne est immense (plus de 1 000 kilobases) et code pour un très grand messenger de 16 kilobases présent, notamment, dans le muscle fœtal (Source : laboratoire de Louis Kunkel, Boston).

Mécanismes post-traductionnels d'activation des oncogènes

Une activité biologique peut être régulée à de très nombreux niveaux; les mécanismes de régulation de la transcription des gènes, de la maturation et de la stabilité des ARN messagers ont été analysés en détail dans les numéros précédents de médecine/sciences. Nous avons notamment signalé la fréquence avec laquelle la stabilisation de messagers codant pour des oncogènes pouvait être responsable de leur activation (médecine/sciences n° 5, vol. 2, p. 286). La traduction de l'ARNm en protéine peut également être contrôlée, comme l'indique éloquentement l'exemple de l'ARN du virus LAV récemment rapporté (médecine/sciences n° 5, vol. 2, p. 285). L'activité biologique et la stabilité d'une protéine peuvent-elles, enfin, être modifiées après sa synthèse par de nombreux phénomènes parmi lesquels, sans être exhaustif, on peut citer la phosphorylation, la glycosylation et l'association réversible à une autre molécule, ligand de petite taille ou macromolécule. De tels processus post-traductionnels sont en cause dans l'activation de certains oncogènes. Le virus du polyome (virus à ADN) comporte dans son génome deux oncogènes dénommés grand T et moyen T; le premier appartient plutôt à la catégorie des oncogènes « immortalisants », le second étant « transformant » [1]. Le mécanisme de l'action de moyen T est sa liaison avec l'oncogène cellulaire c-src [2] dont il stimule l'activité tyrosine kinasique [2, 3]. Des gènes mutés moyen T dont les pro-

duits ont perdu cette propriété de se complexer à c-src ont également perdu leur pouvoir transformant [4]. c-src code pour la protéine p60^{c-src}, une protéine kinase spécifique des résidus tyrosines qui, in vivo, est elle-même phosphorylée sur la tyrosine 527, proche de l'extrémité carboxyterminale de la molécule. Par contre, p60^{v-src}, produit du gène transformant du virus de Rous, est phosphorylée in vivo sur la tyrosine 416. Dans les cellules transformées par le virus du polyome, p60^{c-src} associée au produit de moyen T est, comme la protéine virale p60^{v-src}, phosphorylée sur la tyrosine 416 [5]. Ces résultats suggèrent par conséquent que la liaison entre p60^{c-src} et la protéine moyen T entraîne la phosphorylation de p60^{c-src} sur une autre tyrosine que celle qui est phosphorylée dans les cellules normales, cette modification du site de phosphorylation expliquant l'augmentation de l'activité tyrosine kinasique et la transformation cellulaire.

Un autre virus à ADN, SV-40 (simian virus-40), possède dans son génome un seul gène transformant, également appelé grand T; son produit est capable de former des complexes spécifiques avec la protéine p53 codée par un oncogène cellulaire (médecine/sciences n° 5, vol. 2, p. 286) et de la stabiliser. Il est fort possible que ce phénomène de stabilisation de p53, sinon très instable, soit à l'origine du pouvoir transformant de l'oncogène T de SV-40 [6]. p53