

Lectines membranaires et transduction du signal

Les lectines forment une famille hétérogène de récepteurs qui reconnaissent certaines structures oligosaccharidiques et jouent un rôle majeur dans les processus d'interactions entre les cellules. On sait maintenant que de nombreuses lectines membranaires, activées par la liaison de leurs ligands, ont un comportement proche de celui de certains

récepteurs des facteurs de croissance, et activent des tyrosine kinases cellulaires ou des protéines G hétérotrimériques. Les lectines forment ainsi une nouvelle classe de protéines transductrices du signal, dont une caractéristique est en outre la diversité des réponses cellulaires obtenues.

Les interactions entre les cellules, ou entre les cellules et la matrice extracellulaire, impliquent la mise en jeu de récepteurs et de ligands spécifiques. Parmi ces récepteurs, les lectines ont suscité un intérêt particulier. Les lectines reconnaissent en effet certaines structures oligosaccharidiques et ont donc la capacité d'interagir avec les glycolipides, glycoprotéines et protéoglycans [1].

Les lectines de mammifères forment en fait une famille très hétérogène de protéines et ont été classées sur la base d'homologies de séquences d'acides aminés. On distingue ainsi les lectines de type C dont la fonction dépend du calcium, les lectines de type S ou galectines, les lectines de type P fixant le mannose-6-phosphate et les lectines de type I ou immunoglobulinomimétiques (figure 1) [2]. En dehors de ces familles, d'autres protéines telles que les chaperonines possèdent aussi une activité de type lectine.

Les lectines jouent un rôle important dans un grand nombre de processus biologiques *via* la fixation des glycoconjugués. Il est en particulier bien établi que le système de reconnaissance d'une structure oligosaccharidique représente l'une des composantes essentielles des cascades biochimiques intervenant dans les interactions entre les cellules, et dans certains processus intracellulaires tels que le repliement des protéines et le trafic intracellulaire.

Au cours de ces dernières années, de nombreuses études ont permis de

suggérer que des récepteurs de type lectine ont aussi la capacité de transférer l'information de l'extérieur vers l'intérieur des cellules en modulant

l'activité de certaines enzymes intracellulaires et la concentration de divers seconds messagers [3]. Il en est ainsi des sélectines, des sialoadhésines,

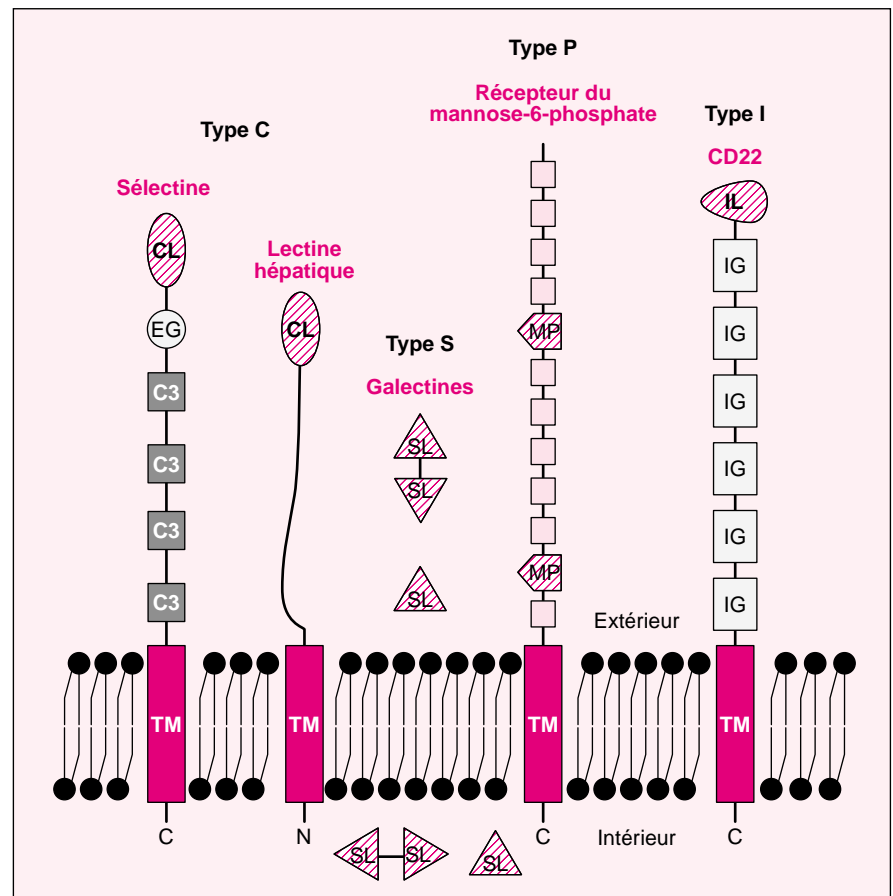


Figure 1. Schéma de la structure des principaux types de lectines animales. Les lectines de type C, S, P et I possèdent chacune au moins un domaine de fixation des sucres: CL, SL, MP et IL. EG: domaines de type facteur de croissance de l'épiderme; IG: domaines de type immunoglobuline; C3: répétition régulatrice du complément; TM: domaine transmembranaire (adapté de [2]).

de certains récepteurs des cellules T, des récepteurs de l'acide hyaluronique, du mannose, du mannose-6-phosphate ou des asialoglycoprotéines. Compte tenu de l'abondance de la littérature dans ce domaine, nous nous proposons, dans le cadre de cette mini-synthèse, d'essayer de définir quelques idées générales concernant les voies de transduction relayées par les lectines membranaires.

Pléiotropisme des réponses cellulaires à l'activation de lectines membranaires

Les récepteurs de type lectine semblent utiliser des voies de transduction similaires à celles qui sont activées par les récepteurs des facteurs de croissance, qu'il s'agisse de l'activation de protéines G hétérotrimériques ou de la phosphorylation de résidus tyrosine du récepteur conduisant au recrutement et à l'activation de diverses enzymes. Une des caractéristiques des lectines membranaires est la diversité des réponses obtenues selon le type cellulaire ou le tissu dans lequel elles sont exprimées, l'espèce considérée, et le ligand.

Cette diversité peut être illustrée par le récepteur NKR-P1 (*natural killer receptor*) des cellules cytotoxiques NK (*ms 2001, n°4, p. 504*). NKR-P1 est une lectine de type C exprimée non seulement dans les cellules NK mais aussi dans les monocytes du sang périphérique humains. Dans les cellules NK humaines, son activation provoque celle de protéine-tyrosine kinases de la famille Src et la phosphorylation transitoire de certaines tyrosines [4] et, dans les monocytes, une importante augmentation de la concentration en calcium intracellulaire [5]. En revanche, si l'on considère les cellules NK non plus humaines mais de rat, le récepteur NKR-P1 est dans ce cas couplé physiquement et fonctionnellement à diverses protéines G hétérotrimériques [8]. Un autre exemple est celui de ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*), une molécule de la superfamille des immunoglobulines exprimée par les cellules endothéliales. Dans le système nerveux central, la fixation de l'acide hyaluronique sur

ICAM-1 active en effet une petite protéine G de la famille Rho [6] tandis que, dans les cellules endothéliales ombilicales humaines, la liaison du ligand conduit à l'activation des facteurs de transcription de la famille AP-1 [7]. Une part importante de la diversité des réponses induites par l'activation d'une lectine membranaire repose aussi sur la nature du ligand : une lectine peut en effet être activée par la fixation d'un oligosaccharide, son ligand « naturel », ou par celle d'un anticorps. Ainsi, dans les lymphocytes T, l'interaction entre des fucoidanes et la sélectine L conduit à un phénomène d'agrégation homotypique *via* l'activation de protéine-tyrosine kinases [9], alors que l'interaction avec des anticorps provoque l'activation du complexe adaptateur Grb2/Sos et de la protéine p21^{ras} [10]. Diversité supplémentaire, l'activation de lectines membranaires peut conduire à des réponses de nature soit activatrice, soit inhibitrice : ainsi, dans les lymphocytes T et les cellules NK, la lectine CD94 peut former des hétérodimères avec d'autres lectines de type C, soit inhibitrices NKG2A/B [11], soit activatrices NKG2C/E [12]. Enfin, dans certains cas, une lectine peut participer au déclenchement d'événements intracellulaires indépendamment de la liaison d'un

ligand. Le récepteur CD22 des cellules B est ainsi rapidement phosphorylé sur des résidus tyrosine à la suite de l'activation du récepteur antigénique B ; ces motifs phosphotyrosine cytosoliques recrutent ensuite des effecteurs intracellulaires contenant des motifs SH2 [13].

Le *Tableau I* résume l'implication des lectines dans quelques-uns des événements intracellulaires évoqués ci-dessus.

Lectines et transduction du signal

• Voie tyrosine kinase

Certaines lectines membranaires ont un comportement proche de celui de certains récepteurs des facteurs de croissance possédant une activité tyrosine kinase. Par exemple, l'activation de la sélectine L dans les lymphocytes T induit l'activation de la tyrosine kinase p56^{lck}, la phosphorylation de protéines intracellulaires, le recrutement du complexe adaptateur Grb2/Sos et, finalement, l'activation de la protéine p21^{ras} [10]. Il est bien établi, dans le cas des récepteurs des facteurs de croissance possédant une activité tyrosine kinase, que la dimérisation des récepteurs induite par la fixation du ligand rapproche les deux domaines kinases, ce qui permet à l'un des récepteurs de catalyser la phosphorylation de l'autre. Ceci

Tableau I. Implication des récepteurs de type lectine dans la transduction du signal.

| Molécules intracellulaires activées/modifications de la concentration de messagers secondaires | Lectine membranaire activée |
|--|-----------------------------|
| Kinase activée par les agents mitogènes | ICAM-1 |
| Kinase spécifique de l'extrémité N-terminale de la protéine c-Jun | ICAM-1 |
| Kinase spécifique de la position 3 du phosphatidylinositol | CD22* |
| Phospholipase C γ | CD22* |
| Tyrosine kinase | NKR-P1, sélectine L |
| Tyrosine phosphatase SHP-1 | CD94/NKG2-A |
| Tyrosine phosphatase SHP-2 | CD94/NKG2-A |
| Protéine G hétérotrimérique | NKR-P1 |
| Protéine ras | Sélectine L |
| Adaptateurs | Sélectine L ; CD22 |
| Concentration en [Ca ²⁺] | NKR-P1, CD94/NKG2 |
| Facteurs de transcription | ICAM-1 |

ICAM-1 : intercellular adhesion molecule 1 ; CD : classe de différenciation ; NKG2 : natural killer group 2 ; NKR-P1 : natural killer receptor-protein-1.

* Aucun lien physique entre le récepteur et des composants intracellulaires n'a été clairement établi.

conduit finalement à une augmentation de l'activité kinase dans la cascade de signalisation, et à la phosphorylation d'autres sites.

Les lectines, dont la structure est très différente de celle des récepteurs des cytokines, subissent peu, voire pas de modifications conformationnelles lors de la fixation des structures saccharidiques. Un changement conformationnel global de la structure de la protéine n'a en particulier jamais été observé à ce jour, et seuls des mouvements de faible amplitude à proximité immédiate du sucre sont observés. La multimérisation pourrait cependant se produire: en effet, la faible affinité de nombreuses lectines endogènes pour leurs ligands oligosaccharidiques laisse penser que les lectines et leurs ligands doivent se regrouper pour que se développent des liaisons de forte constante d'avidité. Cette multimérisation pourrait mettre en jeu des récepteurs différents: ainsi, dans les cellules NK, la lectine CD94 s'associe de façon covalente avec une autre lectine de type C de la famille NKG2 pour former un complexe récepteur fonctionnellement différent de chaque lectine prise isolément. La lectine CD44, récepteur de l'acide hyaluronique, s'associe quant à elle avec les récepteurs de facteurs de croissance à activité tyrosine kinase erbB2 et erbB3, ce qui conduit à une augmentation significative de leur hétérodimérisation et renforce la transduction du signal [14].

A ce jour, seules deux lectines membranaires possédant une activité enzymatique intracellulaire propre ont été décrites: la lectine végétale d'*Arabidopsis thaliana* [15] possédant une activité sérine/thréonine kinase, et le récepteur à domaine I-discoïdine, exprimé dans les cancers du sein et possédant une activité tyrosine kinase [16]. Dans ces deux cas, on pense que la multimérisation pourrait être responsable de l'activation des fonctions kinases correspondantes. Dans tous les autres cas où une lectine a été impliquée dans la transduction d'un signal, aucune activité enzymatique intracellulaire n'a été directement associée au domaine cytosolique de la lectine [3]. Le problème se pose alors de la nature du méca-

nisme moléculaire permettant de relier la fixation d'un ligand au domaine extracellulaire de la lectine et les événements intracellulaires qui en découlent. Un élément de réponse peut être fourni par l'examen du mécanisme de l'activation de la tyrosine kinase Src par des récepteurs impliqués dans l'adhérence cellulaire. Certaines études ont montré que l'engagement des intégrines, récepteurs hétérodimériques qui conditionnent les interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire ou entre les cellules, peut activer la fonction kinase de la protéine Src lorsque celle-ci est associée avec plusieurs protéines appartenant au complexe des plaques d'adhérence (*m/s 2001, n° 1, p. 111*). Le processus d'activation de Src semble être la conséquence de l'action de phosphatases et/ou de kinases spécifiques des tyrosines activées elles-mêmes par les intégrines ou redistribuées dans des compartiments cellulaires contenant Src. Si la fixation de ligands sur les lectines membranaires peut permettre une telle redistribution des compartiments cellulaires et un recrutement des tyrosine phosphatases ou kinases, il est possible que les lectines puissent activer ces enzymes de la même façon que le font les intégrines.

Trois séries d'observations plaident en faveur de ce mécanisme: (1) des protéines phosphatases spécifiques des tyrosines sont effectivement recrutées lors de l'activation de plusieurs récepteurs de type lectine tels que CD72, CD33 or NKG2A; (2) de nombreuses lectines membranaires induisent un processus de transduction *via* le couplage direct ou indirect avec des tyrosine kinases de la famille Src et, dans quelques cas, au niveau des plaques d'adhérence; (3) d'autres types de protéines de la surface cellulaire susceptibles de fixer des sucres telles que les β 1,4-galactosyltransférases peuvent conduire à l'activation de tyrosine kinases spécifiques des plaques d'adhérences [17].

• Voie des protéines G hétérotrimériques

Un certain nombre de récepteurs de type lectine peut aussi transmettre un signal en se couplant à une protéine G hétérotrimérique: c'est notam-

ment le cas du récepteur NKR-P1 dans les cellules NK [8].

Les récepteurs couplés aux protéines G catalysent le remplacement du GDP par du GTP fixé sur la sous-unité α de la protéine G, ce qui conduit à la dissociation de la sous-unité α_{GTP} du dimère $\beta\gamma$; ces deux sous-unités sont alors libres et susceptibles de transmettre un signal à des effecteurs enzymatiques ou à des canaux ioniques. Rien n'est connu du mécanisme moléculaire assurant le couplage d'un récepteur de type lectine et une protéine G. Morgan *et al.* [18] ont montré que les récepteurs du mannose-6-phosphate et du facteur insulino-mimétique de type II (IGF-II) sont une seule et même molécule - également récepteur du granzyme (*m/s 2001, n° 3, p. 382*) - ce qui suggère que ce récepteur peut être impliqué dans le trafic intracellulaire des protéines et la signalisation transmembranaire. En ce qui concerne la signalisation il a été montré que la fixation de l'IGF-II sur ce récepteur induit l'activation de protéines G_{12} hétérotrimériques *via* le couplage fonctionnel d'une région de 14 acides aminés de la partie cytosolique du récepteur. Ce couplage se démarque de ce qui est observé dans le cas de la famille des récepteurs couplés aux protéines G dont la structure est caractérisée par l'existence de sept domaines transmembranaires et suggère que certaines lectines membranaires peuvent offrir de nouveaux mécanismes de transduction transitant par l'activation d'une protéine G hétérotrimérique.

Lectines et oncogénèse

Comme certains récepteurs de facteurs de croissance, des récepteurs de type lectine ont été associés à certaines pathologies liées à des altérations génétiques. Ainsi le gène du récepteur de l'acide hyaluronique *rhamm* est considéré comme un oncogène dont l'amplification constitue un paramètre significatif de la progression des tumeurs mammaires [19]. Par ailleurs, bien que nous ayons montré que le gène du récepteur du mannose-6-phosphate n'est pas modifié dans le cancer du sein [20], celui-ci est souvent muté dans

d'autres types de cancers et est considéré dans un certain nombre de cas comme un gène suppresseur de tumeur [21]. Un certain nombre d'autres lectines dont la localisation n'est pas uniquement membranaire est aussi associée au processus de tumorigénèse: ainsi l'expression de la galectine-3 est souvent associée au développement du processus de transformation cellulaire dans différentes espèces [22].

Conclusions

Les récepteurs de type lectine sont impliqués dans la transduction du signal de nombreuses façons et peuvent conduire à une multiplicité d'événements cellulaires qui dépendent de divers facteurs. Au niveau moléculaire, en dépit de leur différence de structure et des modifications conformationnelles différentes consécutives à la fixation du ligand, ces récepteurs semblent mimer les événements qui suivent l'activation des récepteurs des facteurs de croissance. Dans certains cas, de nouvelles réponses cellulaires sont cependant observées, ce qui suggère que les récepteurs membranaires de type lectine représentent une nouvelle classe de protéines transductrices de la surface cellulaire susceptible d'offrir des possibilités de signalisation alternatives et/ou additionnelles à celles offertes par les récepteurs des facteurs de croissance ■

RÉFÉRENCES

1. Barondes SH. Bifunctional properties of lectins: lectins redefined. *Trends Biochem Sci* 1988; 13: 480-2.

2. Varki A, Cummings R, Esko J, Freeze H, Hart G, Marth J *Essentials of Glycobiology*.

Éric Hébert

Glycobiologie, vectorologie et trafic intracellulaire, Centre de biophysique moléculaire, Cnrs UPR 4301, rue Charles-Sadron, 45071 Orléans Cedex 2, France.

TIRÉS À PART

É. Hébert.

m/s n°4, vol. 17, avril 2001

Cold Spring Harbor - New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999: 333-427.

3. Hébert E. Lectins as cell surface transducers. *Bioscience Rep* 2000; 20: 213-37.

4. Cerny J, Fiserova A, Horvath O, Bezouska K, Pospisil M, Horejsi V. Association of human NK cell surface receptors NKR-P1 and CD94 with Src-family protein kinases. *Immunogenetics* 1997; 46: 231-6.

5. Poggi A, Rubartelli A, Moretta L, Zocchi MR. Expression and function of NKR-P1A molecule on human monocytes and dendritic cells. *Eur J Immunol* 1997; 27: 2965-70.

6. Etienne S, Adamson P, Greenwood J, Strosberg AD, Cazaubon S, Couraud PO. ICAM-1 signaling pathways associated with Rho activation in microvascular brain endothelial cells. *J Immunol* 1998; 161: 5755-61.

7. Lawson C, Ainsworth M, Yacoub M, Rose M. Ligation of ICAM-1 on endothelial cells leads to expression of VCAM-1 via a nuclear factor-kappaB-independent mechanism. *J Immunol* 1999; 162: 2990-6.

8. Al-Aoukaty A, Rolstad B, Maghazachi AA. Functional coupling of NKR-P1 receptors to various heterotrimeric G proteins in rat interleukin-2-activated natural killer cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 31604-8.

9. Swarte VV, Joziase DH, Mebius RE, van den Eijnden DH, Kraal G. L-selectin-mediated lymphocyte aggregation: role of carbohydrates, activation and effects on cellular interactions. *Cell Adhes Commun* 1998; 6: 311-22.

10. Brenner B, Gulbins E, Schlottmann K, et al. L-selectin activates the Ras pathway via the tyrosine kinase p56lck. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 15376-81.

11. Le Drean E, Vely F, Olcese L, et al. Inhibition of antigen-induced T cell response and antibody-induced NK cell cytotoxicity by NKG2A: association of NKG2A with SHP-1 and SHP-2 protein-tyrosine phosphatases. *Eur J Immunol* 1998; 28: 264-76.

12. Bellon T, Heredia AB, Ilano M, et al. Triggering of effector functions on a CD8⁺ T cell clone upon the aggregation of an activatory CD94/kp39 heterodimer. *J Immunol* 1999; 162: 3996-4002.

13. Yohannan J, Wienands J, Coggeshall KM, Justement LB. Analysis of tyrosine phosphorylation-dependent interactions between stimulatory effector proteins and the B cell co-receptor CD22. *J Biol Chem* 1999; 274: 18769-76.

14. Sherman LS, Rizvi TA, Karyala S, Ratner N. CD44 enhances neuregulin signaling by Schwann cells. *J Cell Biol* 2000; 150: 1071-84.

15. Herve C, Dabos P, Galaud JP, Rouge P, Lescure B. Characterization of an Arabidopsis thaliana gene that defines a new class of putative plant receptor kinases with an extracellular lectin-like domain. *J Mol Biol* 1996; 258: 778-88.

16. Johnson JD, Edman JC, Rutter WJ. A receptor tyrosine kinase found in breast carcinoma cells has an extracellular discoidin I-like domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5677-81.

17. Wassler MJ, Shur BD. Clustering of cell surface (beta)1,4-galactosyltransferase I induces transient tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase and loss of stress fibers. *J Cell Sci* 2000; 113: 237-45.

18. Morgan DO, Edman JC, Stranding DN, et al. Insulin-like growth factor II receptor as a multifunctional binding protein. *Nature* 1987; 329: 301-7.

19. Wang C, Thor AD, Moore DH, et al. The overexpression of RHAMM, a hyaluronan-binding protein that regulates ras signaling, correlates with overexpression of mitogen-activated protein kinase and is a significant parameter in breast cancer progression. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 567-76.

20. Hébert E, Herbelin C, Bougnoux P. Analysis of the IGF-II receptor gene copy number in breast carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 69: 120-4.

21. Oates AJ, Schumaker LM, Jenkins SB, et al. The mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor 2 receptor (M6P/IGF2R), a putative breast tumor suppressor gene. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47: 269-81.

22. Hébert E, Roche AC, Nachtigal M, Monigny M. Transformation but not *ras*-transfection increases the expression of galectin-3 in human HOS cells. *CR Acad Sci Paris* 1996; 319: 871-7.

Colloque SPTC (Société de Pharmaco-Toxicologie Cellulaire)

Les cibles cellulaires
des polluants de l'environnement

27 et 28 septembre 2001
Hôtel-Dieu - Saint-Jacques
Toulouse

Renseignements et inscriptions

Christiane Hecquet
Inserm U. 450
29, rue Wilhem
75016 Paris, France.
Tél. : 01 45 25 21 93
Fax : 01 40 50 01 95
E-mail: hecquet@idf.inserm.fr