

## Les adhésines cellulaires : variations sur un thème

Il existe plusieurs familles de récepteurs membranaires intervenant dans les phénomènes d'adhésion cellulaire et comportant un site de reconnaissance pour le motif RGD-X (Arginine-Glycocolle-Acide aspartique-X). Les adhésines constituent la famille présente sur les plaquettes sanguines (glycoprotéines IIb-IIIa), les cellules endothéliales, les monocytes et les cellules malignes. Tous ces récepteurs sont dimériques, composés d'une sous-unité probablement commune et d'une sous-unité différente d'un type cellulaire à l'autre. L'isolement des gènes codant pour ces molécules et le développement de peptides de synthèse modulant les réactions d'adhésion et d'agrégation cellulaires constituent les avancées les plus récentes du domaine.

Gérard Marguerie  
Rolande Berthier  
Alain Duperray  
Gilbert Hudry-Clergeon  
Georges Uzan

### RÉFÉRENCES

1. Plow EF, Ginsberg MH, Marguerie GA. Expression and function of adhesive proteins on the platelet surface. In : Phillips DR, Shuman MA, eds. *Biochemistry of Platelets*. New York : Academic Press, 1986 : 226-56.
2. Nurden AT, George JN, Phillips DR. Platelet membrane glycoproteins ; their structure, function and modification in disease. In : Phillips DR, Shuman MA, eds. *Biochemistry of Platelets*. New York : Academic Press, 1986 : 159-212.

### ADRESSE

G. Marguerie, R. Berthier, A. Duperray, G. Hudry-Clergeon, G. Uzan : Inserm U. 217, laboratoire d'hématologie, centre d'études nucléaires de Grenoble, avenue des Martyrs, 38041 Grenoble Cedex.

L'ordre supracellulaire est régi par des interactions précises qui contrôlent l'adhésion, l'agrégation, l'étalement et la motilité cellulaires. Ces réactions sont importantes dans un grand nombre de phénomènes biologiques tels que la prolifération et la différenciation cellulaires, l'embryogenèse, la réponse hémostatique, l'angiogenèse et la réponse immunitaire, pour ne citer que ces quelques exemples. Dans la plupart des cas, l'interaction adhésive est le prélude à l'expression d'une fonction cellulaire et constitue de ce fait un des éléments de la régulation des phénomènes dans lesquels elle est impliquée. Nous savons aujourd'hui que la cellule, qui a besoin de réactions adhésives pour exprimer ses fonctions, possède en surface les éléments de reconnaissance qui lui sont nécessaires. Ainsi, l'adhésion d'un antigène d'origine virale ou bactérienne qui précède les modifications du cytosquelette et l'endocytose, la mobilisation des

granulocytes vers le site d'une réaction inflammatoire et la prolifération de cellules endothéliales sont autant de réactions qui dépendent de l'expression de récepteurs spécifiques à la surface de la cellule. Ces récepteurs sont des glycoprotéines (GP) et il a été montré que plusieurs d'entre elles ont des propriétés structurales et immunologiques comparables. Ces glycoprotéines membranaires servent de récepteurs à des facteurs d'origine plasmatique ou tissulaire qui possèdent des propriétés adhésives. Parmi ces ligands, citons la fibronectine, la laminine, le fibrinogène, le collagène, le facteur von Willebrand et la vitronectine. Des observations récentes ont permis de regrouper des glycoprotéines de surface comme la GPIIb-IIIa, les antigènes leucocytaires et les intégrines, dans des familles apparentées. Un concept nouveau de l'adhésion est donc apparu et un mécanisme général a été proposé pour décrire la reconnaissance cellulaire au cours de l'adhésion et de l'agrégation. Plu-

siens articles de synthèse sur ce thème sont réunis dans ce numéro de *médecine/sciences*. Ils traitent de modèles auxquels ce concept peut être appliqué. Le présent article décrit l'une de ces familles de récepteurs appelés adhésines, et leurs homologues avec d'autres GPs de surface. Ces adhésines, dont le récepteur plaquettaire du fibrinogène représente le prototype le mieux défini aux plans physiologique et biochimique, sont impliquées dans les réactions adhésives des cellules du système vasculaire.

### La glycoprotéine plaquettaire GPIIb-IIIa

La plaquette est une cellule anucléée circulant dans le vaisseau sanguin dont la fonction essen-

tielle, liée à ses propriétés adhésives, est d'assurer une défense hémostatique efficace. Lorsque la paroi vasculaire est endommagée, les plaquettes circulantes adhèrent au sous-endothélium du vaisseau lésé, libèrent leur contenu granulaire et s'agrègent les unes aux autres pour former un thrombus. La plaquette est donc un excellent modèle de cellule adhérente et agrégante. Ses réactions adhésives s'expriment sous l'effet d'une stimulation et sont régulées par l'interaction de récepteurs membranaires avec au moins trois protéines adhésives : le fibrinogène, la fibronectine et le facteur von Willebrand [1].

Les mécanismes moléculaires qui contrôlent les réactions adhésives de la plaquette sont encore mal

connus (*figure 1*). Plusieurs glycoprotéines membranaires sont impliquées, dont la physiopathologie commence à être connue : citons la GPIa, le complexe GPIb-IX, et la GPIIb-IIIa. Les rôles respectifs de ces glycoprotéines doivent être examinés dans l'ensemble du processus hémostatique. Leurs fonctions sont précisées par l'étude des protéines adhésives avec lesquelles elles réagissent et des thrombopathies constitutionnelles auxquelles elles sont associées [2]. Ainsi, la GPIIb-IIIa plaquettaire fonctionne aux sites d'agrégation, et son défaut de synthèse dans la thrombasthénie de Glanzmann a pour conséquence un défaut d'agrégation qui entraîne des diathèses hémorragiques [3].

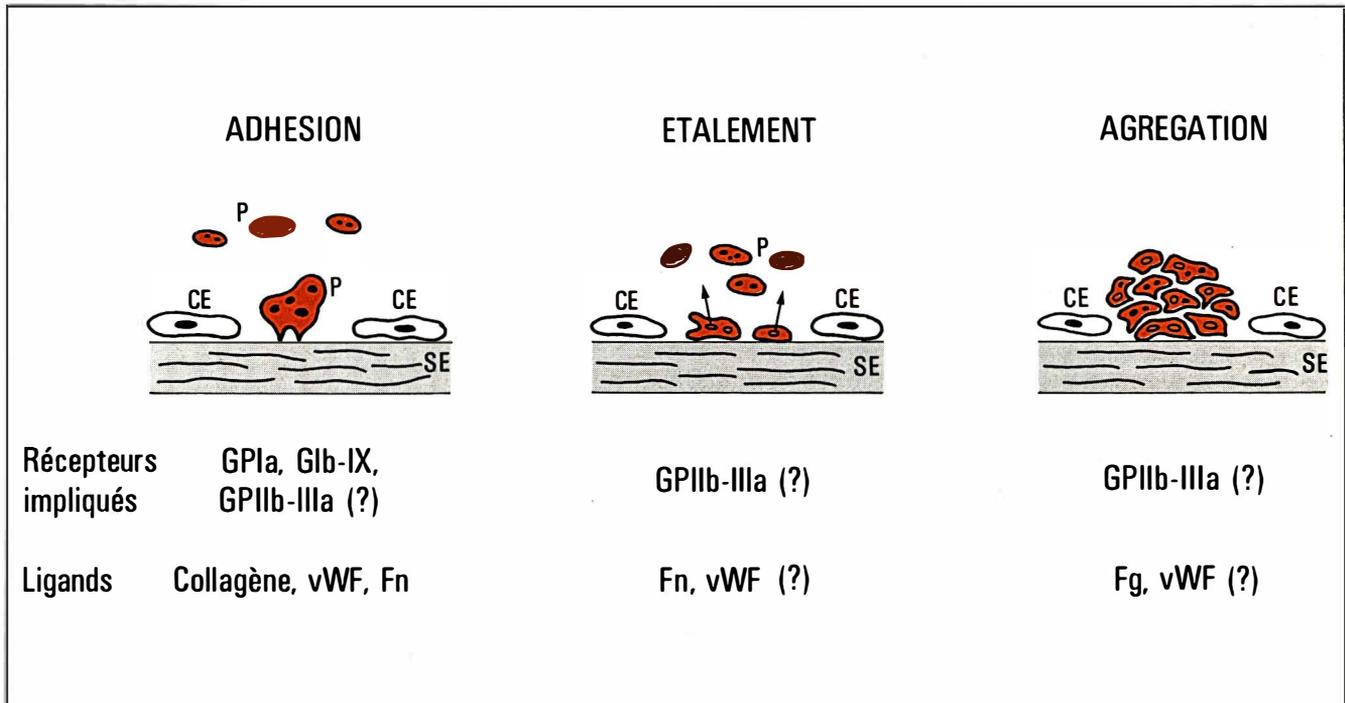


Figure 1. **Réactions adhésives de la plaquette (P).** La formation d'un thrombus plaquettaire comporte : (a) l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium (SE) exposé à la suite d'une lésion des cellules endothéliales (CE) ; (b) l'étalement de la plaquette et la sécrétion de son contenu granulaire ; (c) l'agrégation. Plusieurs glycoprotéines de la membrane plaquettaire sont impliquées dans ces réactions. Des imprécisions subsistent quant à leurs rôles respectifs et leurs interactions spécifiques avec plusieurs facteurs adhésifs tels que le facteur von Willebrand (vWF), le fibrinogène (Fg), la fibronectine (Fn) et les différents composants du sous-endothélium.

## RÉFÉRENCES

- Nurden AT, Caen JP. The different glycoprotein abnormalities in thrombasthenic and Bernard-Soulier platelets. *Semin Hematol* 1979 ; 16 : 234-50.
  - Marguerie GA. Le fibrinogène, facteur multifonctionnel de l'hémostase. *médecine/sciences* 1986 ; 2 : 260-5.
  - Marguerie GA, Ginsberg MH, Plow EF. The platelet fibrinogen receptor. In : Gordon JL, Mc Intyre E, eds. *Platelet Biology and Physiopathology Vol. III*. New York : Academic Press, 1987 : 95-125.
  - Sakariassen KS, Nievelein PF, Collet BS, Sixma JJ. The role of platelet membrane glycoproteins Ib and IIb-IIIa in platelet adherence to human artery subendothelium. *Br J Haematol* 1986 ; 63 : 681-91.
  - De Marco L, Girolami A, Zimmerman JS, Ruggeri ZM. Von Willebrand factor interaction with GPIIb-IIIa complex : its role in platelet function as demonstrated in patients with congenital afibrinogenemia. *J Clin Invest* 1986 ; 77 : 1272-7.
  - Pierschbacher MD, Ruoslahti E. Variants of the cell recognition site of fibronectin that retain attachment promoting activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 5985-8.
  - Yamada KM, Kennedy DN. Dualistic nature of adhesive protein function : fibronectin and its biologically active peptide fragments can autoinhibit fibronectin function. *J Cell Biol* 1984 ; 99 : 29-36.
  - Pytela R, Pierschbacher MD, Ginsberg MH, Plow EF, Ruoslahti E. Platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa : member of a family of Arg-Gly-Asp specific adhesion receptor. *Science* 1986 ; 231 : 1559-62.
  - Ginsberg MH, Pierschbacher MD, Ruoslahti E, Marguerie GA, Plow EF. Inhibition of fibronectin binding to platelets by synthetic peptides which support fibroblast adhesion. *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 3931-6.
  - Plow EF, Pierschbacher MD, Ruoslahti E, Marguerie GA, Ginsberg MH. The effect of Arg-Gly-Asp containing peptides on fibrinogen and von Willebrand factor binding to platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 8057-61.
  - Plow EF, Pierschbacher MD, Ruoslahti E, Marguerie GA, Ginsberg MH. Fibrinogen binding to platelets : the role of the Arg-Gly-Asp acid sequence in the carboxy terminal region of the A $\alpha$  chain. *J Biol Chem* (sous presse).
  - Plow EF, Srouji AM, Meyer D, Marguerie GA, Ginsberg MH. Evidence that three adhesive proteins interact with a common recognition site on activated platelets. *J Biol Chem* 1984 ; 259 : 5388-91.
  - Lam SCT, Plow EF, Smith MA, Andrieux A, Ryckwaert JJ, Marguerie GA, Ginsberg MH. Evidence that Arg-Gly-Asp and fibrinogen  $\alpha$  chain peptides share a common binding site on platelets. *J Biol Chem* 1987 ; 262 : 947-50.
- La GPIIb-IIIa est un hétérodimère non covalent, « calcium dépendant » et formé de deux sous-unités distinctes (figure 2A). La GPIIb est constituée de deux chaînes peptidiques, I**b** $\alpha$  et I**b** $\beta$ , dont les masses apparentes sont respectivement de 116 kD et 23 kD (kilodaltons). La GPIIIa comporte une seule chaîne peptidique de masse apparente 95 kD. Cette glycoprotéine membranaire réagit spécifiquement avec le fibrinogène et cette interaction joue un rôle déterminant lors de l'établissement des contacts entre plaquettes dans le thrombus [4, 5]. In vitro, la GPIIb-IIIa réagit également avec la fibronectine et le facteur von Willebrand, mais l'importance physiologique de ces interactions reste encore à préciser. Elles seraient impliquées dans l'adhésion et l'étalement des plaquettes au niveau du sous-endothélium [6]. Un rôle éventuel du facteur von Willebrand dans l'agrégation n'est pas exclu [7]. La GPIIb-IIIa plaquettaire est donc un exemple de récepteur membranaire qui interagit avec plusieurs protéines adhésives différentes. Une question cependant se pose : ces différents ligands se lient-ils tous sur le même site récepteur, ou ont-ils des sites d'interactions différents sur la GPIIb-IIIa ?
- Le fibrinogène, la fibronectine et le facteur von Willebrand possèdent plusieurs caractéristiques structurales communes. Il s'agit de glycoprotéines multimériques de haut poids moléculaire, douées d'une certaine flexibilité en solution. Ces protéines ont en commun une séquence peptidique de type Arg-Gly-Asp qui semble constituer un motif minimum pour l'expression de l'activité adhésive de la fibronectine [8, 9]. Récemment, Pytela *et al.* ont montré que la GPIIb-IIIa réagit avec cette séquence [10] ; d'autre part, certains peptides synthétiques contenant cette séquence inhibent la fixation des trois protéines adhésives à la plaquette [11, 12]. La reconnaissance de ce motif Arg-Gly-Asp par la GPIIb-IIIa pourrait donc constituer un mécanisme d'interaction commun. Cependant, deux observations indiquent que ce mécanisme est probablement plus complexe.
- (a) Il existe deux séquences de type Arg-Gly-Asp-X dans la chaîne  $\alpha$  de la molécule de fibrinogène (figure 2B). Une séquence Arg-Gly-Asp-Ser se trouve localisée dans la partie C-terminale de la chaîne  $\alpha$ . Cette extrémité est facilement éliminée par un traitement enzymatique, mais la molécule de fibrinogène modifiée obtenue reste capable de se fixer à la plaquette et d'induire l'agrégation plaquettaire. Ces deux réactions sont pourtant inhibées par la séquence Arg-Gly-Asp-Ser [13]. Ce dérivé peptidique est donc capable d'inhiber la fonction de protéines n'ayant pas cette séquence, qui ne peut donc constituer un motif unique de reconnaissance. Le rôle de la seconde séquence, dans laquelle le résidu X est une phénylalanine, est à l'étude.
- (b) Nous avons observé qu'une séquence peptidique correspondant à la partie C-terminale de la chaîne  $\gamma$  du fibrinogène, Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val (figure 2B), produit les mêmes inhibitions sur les trois protéines adhésives [14] et interagit avec la GPIIb-IIIa [15]. Pourtant cette séquence n'est pas présente dans la fibronectine et le facteur von Willebrand. Une explication simple de cette observation est que la séquence de la chaîne  $\gamma$  du fibrinogène reconnaît le même site que la séquence de type Arg-Gly-Asp-X (figure 3B). Mais il est également possible que la séquence Arg-Gly-Asp-X reconnaisse un site primaire commun à toutes les protéines adhésives et que la séquence  $\gamma$  reconnaisse un site secondaire qui conférerait une sélectivité préférentielle de la GPIIb-IIIa pour le fibrinogène lors de l'agrégation (figure 3A).

### Les adhésines cellulaires

L'intérêt porté à la GPIIb-IIIa plaquettaire s'est accru lorsque des glycoprotéines semblables ont été

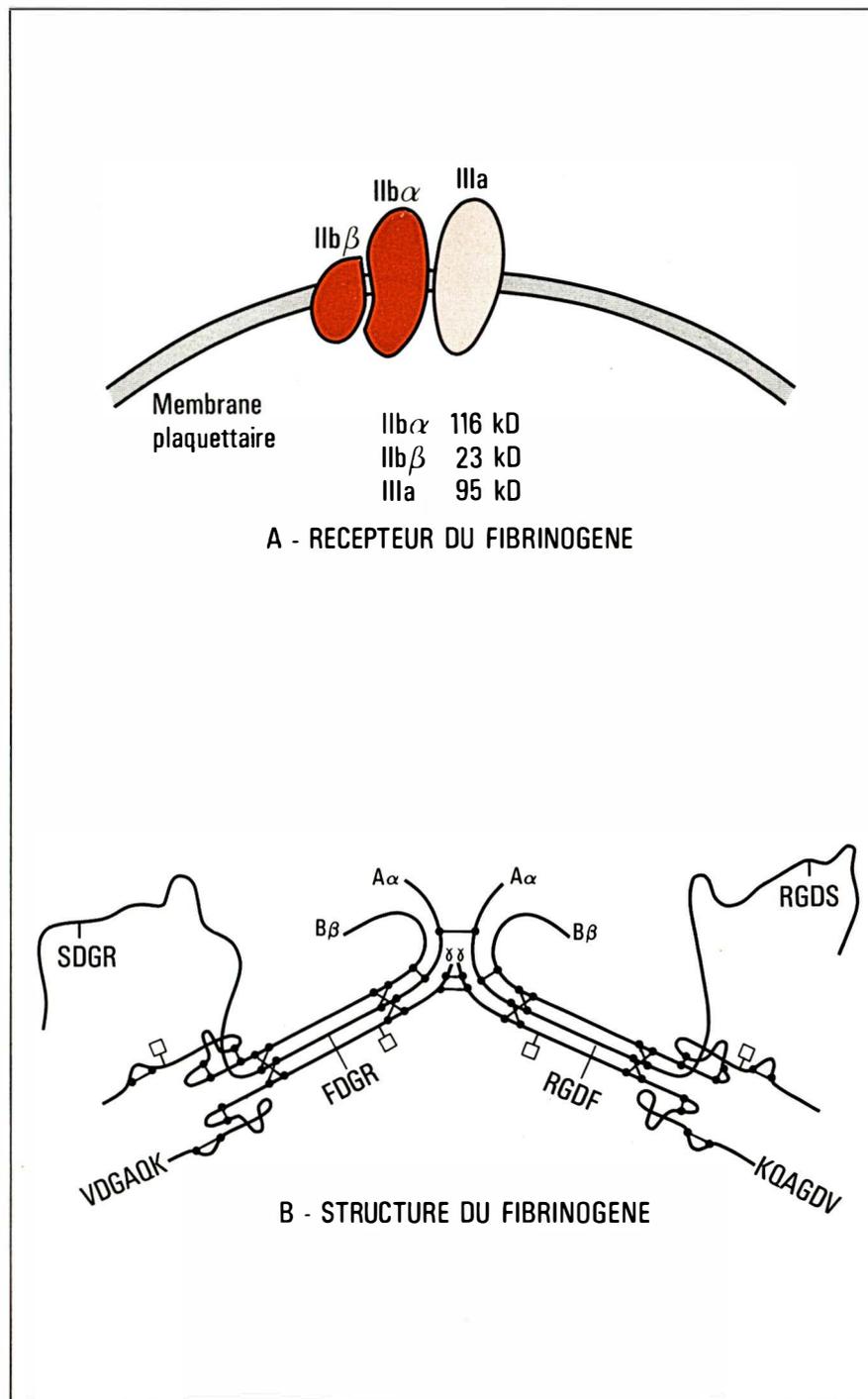


Figure 2. **Structure du fibrinogène et de son récepteur plaquettaire.** La glycoprotéine GPIIb-IIIa est le récepteur plaquettaire du fibrinogène. Elle est constituée de deux sous-unités IIb et IIIa (figure A). La GPIIb est formée de deux chaînes peptidiques et la GPIIIa est constituée d'une seule chaîne. Des séquences peptidiques ont été identifiées dans la structure du fibrinogène, qui pourraient être le ou les sites de reconnaissance du ligand par la GPIIb-IIIa (figure B). Il s'agit de deux séquences de la chaîne  $\alpha$ , de structure Arg-Gly-Asp-X ou RGD-X, selon le code à une seule lettre des acides aminés (X = Ser, ou X = Phe) et d'une séquence de la chaîne  $\gamma$  de structure Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val (ou KQAGDV).

m/s n° 6 vol. 3, juin 87

identifiées dans d'autres systèmes cellulaires. La cellule endothéliale [16], le monocyte [17] et certaines cellules malignes (ostéosarcome [18], médulloblastome [19]) expriment en effet à leur surface des antigènes qui ont, avec la GPIIb-IIIa plaquettaire, trois propriétés communes : (a) ce sont des hétérodimères de structure  $\alpha\beta$  ( $\alpha$  pour GPIIb et  $\beta$  pour GPIIIa), (b) ces glycoprotéines expriment des épitopes communs, et (c) elles fonctionnent comme récepteurs de facteurs adhésifs contenant le motif Arg-Gly-Asp dans leur séquence. Le ligand spécifique du récepteur de la cellule endothéliale pourrait être la vitronectine ou le fibrinogène [20]. Celui du récepteur monocytaire n'est pas identifié de façon certaine.

Nous voici donc en présence d'une famille de récepteurs membranaires dont les structures sont comparables et qui possèdent un mode de reconnaissance commun lié à l'existence d'une séquence contenant Arg-Gly-Asp dans leur ligand. Par analogie avec les récepteurs adhésifs d'origine bactérienne, ces glycoprotéines ont été nommées adhésines cellulaires. Une activité fébrile règne aujourd'hui dans plusieurs laboratoires pour préciser les structures et les fonctions de ces adhésines et comprendre leur diversité génétique. Nos premières informations indiquent que, dans cette famille d'hétérodimères, les sous-unités  $\alpha$  sont différentes et les sous-unités  $\beta$  identiques, comme en témoignent les premières séquences en acides aminés obtenues [21]. Ceci expliquerait l'activité croisée d'anticorps polyclonaux et monoclonaux obtenus contre la sous-unité  $\beta$  et l'absence de réactivité croisée entre les anticorps dirigés contre la sous-unité  $\alpha$ .

Deux autres familles de récepteurs impliquées dans des réactions adhésives, les intégrines et les antigènes de surface leucocytaires, ont des propriétés semblables aux adhésines. Existe-t-il une relation entre ces différentes familles de récepteurs ? Les intégrines constituent un groupe de glycoprotéines, connu également sous le nom

## RÉFÉRENCES

16. Charo IF, Fitzgerald LA, Steiner B, Rall SC, Bekeart LS, Phillips DR. Platelet glycoproteins IIB-IIIa : evidence for a family of immunologically and structurally related glycoproteins in mamalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 8351-5.

17. Burns GF, Cosgrove L, Triglia T, *et al.* The GPIIb-IIIa glycoprotein complex that mediates platelet aggregation is directly implicated in leukocyte adhesion. *Cell* 1986 ; 45 : 269-80.

18. Pytela R, Pierschbacher MD, Ruoslahti E. A 125/115 kD cell surface receptor specific for vitronectin interacts with the arginin-glycin-aspartic acid adhesion sequence derived from fibronectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 5766-70.

19. Jones D, Fritschy J, Garson J, Nokes JJC, Kemshead JT, Hardisty RM. A monoclonal antibody binding to human meduloblastoma cells and to the platelet GPIIb-IIIa complex. *Br J Haematol* 1984 ; 57 : 621-31.

20. Dejana E, Languino LR, Polentarutti N, *et al.* Interaction of fibrinogen with endothelial cells. *J Clin Invest* 1985 ; 75 : 11-8.

21. Ginsberg MH, Loftus J, Ryckwaert JJ, *et al.* Immunochemical and N-terminal comparison of two cytoadhesins indicates they contain similar or identical  $\beta$  subunits and distinct  $\alpha$  subunits. *J Biol Chem* 1987 (sous presse).

22. Pytela R, Pierschbacher MD, Ruoslahti E. Identification and isolation of a 140 kD cell surface glycoprotein with properties expected of a fibronectin receptor. *Cell* 1985 ; 40 : 191-8.

23. Famkun JW, Desimone DW, Fouada D, *et al.* Structure of integrin, a glycoprotein involved in the transmembrane linkage between fibronectin and actin. *Cell* 1986 ; 46 : 271-82.

24. Pierschbacher MD, Ruoslahti E. The influence of surrounding protein environment on Arg-Gly-Asp binding specificity in cell adhesion. *J Biol Chem* 1987 (à paraître).

25. Giancotti FG, Tarone G, Knudsen K, Damsky C, Comoglio PM. Cleavage of a 135 kD cell surface glycoprotein correlates with loss of fibroblast adhesion to fibronectin. *Exp Cell Res* 1985 ; 156 : 182-90.

26. Armant DR, Kaplan MA, Mover M, Lennarz WJ. The effect of hexapeptides on attachment and out-growth of human blastocysts cultured in vitro : evidence for the involvement of the cell recognition tripeptide Arg-Gly-Asp. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 6751-5.

27. Rosa JP, Johnston GI, Cook R, *et al.* Amino acid sequence homologies between the platelet fibrinogen receptor and fibroblast fibronectin receptor. *Blood* 1986 ; 68, suppl 1 (Abst n° 1179).

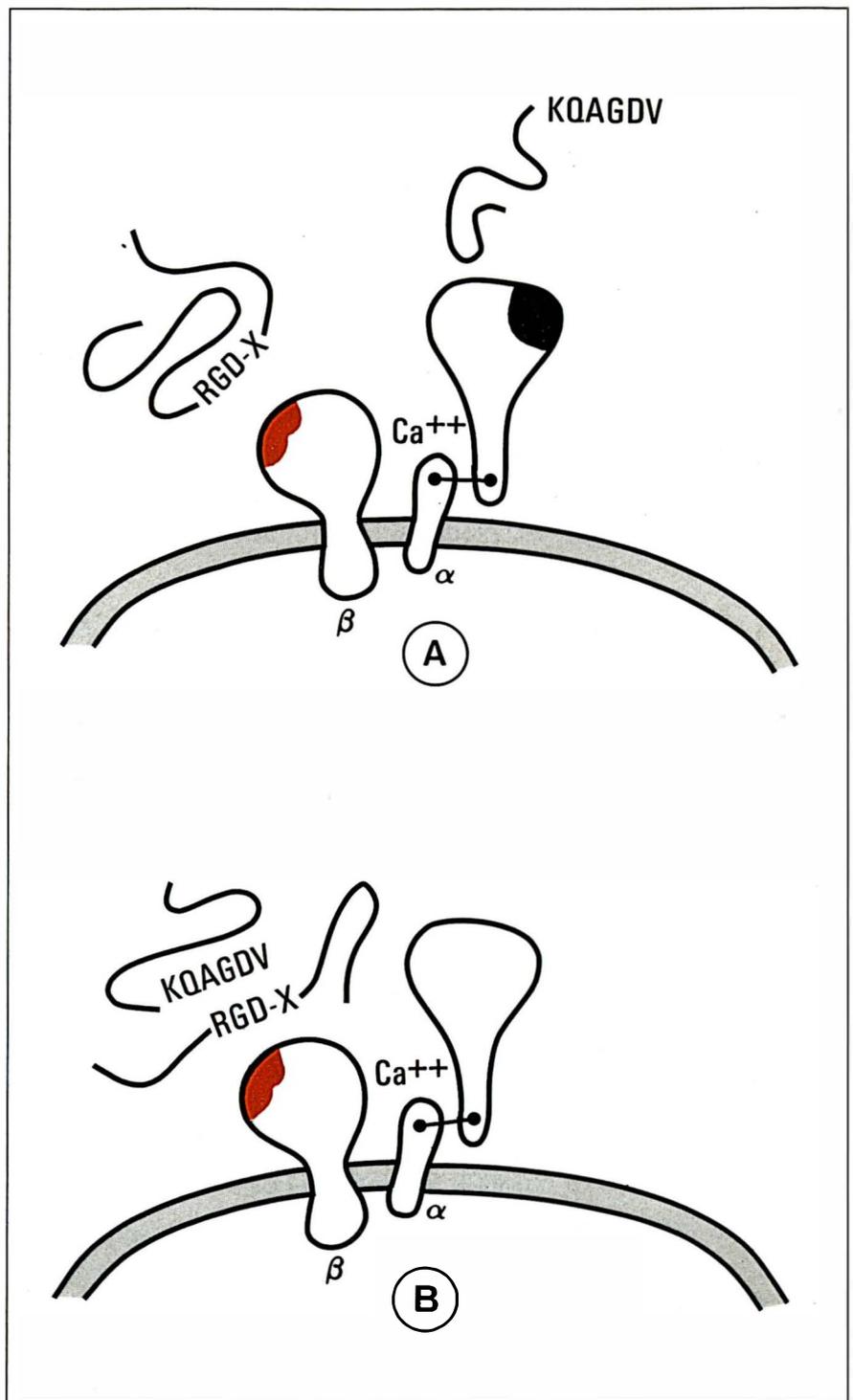


Figure 3. **Modèle de reconnaissance de séquences peptidiques par le récepteur du fibrinogène.** Deux hypothèses sont proposées pour expliquer l'interaction de la GPIIb-IIIa avec les deux types de séquences peptidiques. A) La GPIIb-IIIa contiendrait plusieurs sites d'interaction indépendants, le site Arg-Gly-Asp-X (= RGD-X) étant un site de reconnaissance commun à toutes les protéines adhésives, la séquence KQAGDV de la chaîne  $\gamma$  assurant la spécificité du fibrinogène dans l'agrégation ; B) Il existerait un seul site de reconnaissance qui, pour des raisons conformationnelles encore inconnues, réagirait avec plusieurs séquences différentes.

|           |          | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8    | 9   | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  | 15  |
|-----------|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| LFA-1     | α Murin  | Tyr | Asn | Leu | Asp | Thr | Arg | Pro | Thr  | Gln | Ser | Phe | Leu | Ala | Gln | Ala |
| Mac-1     | α Humain | Phe | Asn | Leu | Asp | Thr | Glu | Asn | Ala  | Met | Thr | Phe | Gln | Glu | Asn | Ala |
| GP11b     | α Humain | Leu | Asn | Leu | Asp | Pro | Val | Gln | Leu  | Thr | Phe | Tyr | Ala | Gly | Pro |     |
| VnR       | α Humain | Phe | Asn | Leu | Asp | Val | Xaa | Ser | Pro  | Ala | Glu | Tyr | Ser |     |     |     |
| Intégrine | Poulet   | Gln | Gln | Gly | Gly | Ser | Asp | Cys | Ileu | Lys | Ala | Asn | Ala | Lys | Ser | Cys |

Figure 4. **Comparaison des séquences N-terminales** des chaînes lourdes de LFA-1 [30], Mac-1 [29], GP11b [16], du récepteur de la vitronectine (VnR) [21] et du récepteur de l'intégrine [23].

de « complexe 140k », qui fonctionnent comme récepteur de la fibronectine et de la laminine et établissent un lien transmembranaire entre leur ligand et l'actine du cytosquelette (voir l'article de J.P. Thiéry dans ce même numéro). Ces intégrines sont exprimées notamment à la surface des fibroblastes et des cellules neuronales [22, 23]. Comme les adhésines, les intégrines reconnaissent le motif Arg-Gly-Asp, mais avec des spécificités différentes, contrôlées par les résidus adjacents [24]. Chez l'homme, l'intégrine est un

hétérodimère impliqué dans l'adhésion des fibroblastes et des cellules du trophoblaste à la fibronectine [25, 26]. Cependant, les séquences en acides aminés obtenues à partir d'ADN complémentaire codant pour une chaîne du récepteur de la fibronectine ne montrent pas d'homologie avec les séquences déjà connues pour les chaînes α des adhésines (figure 4), mais semblent présenter une certaine homologie avec les chaînes β [27]. Par ailleurs, ces deux groupes de récepteurs ne révèlent aucune réactivité immunochemi-

que croisée. Il est donc vraisemblable que intégrines et adhésines constituent deux familles différentes de récepteurs ayant en commun un mode de reconnaissance pour la séquence Arg-Gly-Asp. La relation entre adhésines et antigènes de surface leucocytaires Mac-1, LFA-1 et GP150/95 est aussi incertaine. Il existe cependant des similitudes frappantes entre ces trois groupes de récepteurs : (a) les antigènes leucocytaires sont des hétérodimères du type αβ ; (b) dans cette structure, la sous-unité β est un motif struc-

Tableau I  
COMPARAISON DES ADHÉSINES CELLULAIRES  
ET DES ANTIGÈNES DE SURFACE LEUCOCYTAIRES

|                                | Cellule                                | $\frac{\alpha/\beta}{PM} \times 10^{-3}$ | Fonction               | Ligand                                                   |
|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Adhésines</b>               |                                        |                                          |                        |                                                          |
| GP11b-IIIa                     | Mégacaryocyte<br>Plaquette<br>Monocyte | 135/95                                   | Adhésion<br>Agrégation | Fibrinogène<br>Fibronectine<br>Facteur von<br>Willebrand |
| GP 140-97                      | Cellule<br>endothéliale                | 140/97                                   | Motilité (?)           | Vitronectine                                             |
| GP 125-115                     | Ostéoblaste                            | 125/115                                  | Adhérence (?)          | Vitronectine                                             |
| <b>Antigènes leucocytaires</b> |                                        |                                          |                        |                                                          |
| Mac-1                          | Monocyte                               | 165/95                                   | Phagocytose            | C3bi                                                     |
| LFA-1                          | Lymphocyte                             | 177/95                                   | Cytotoxicité           | (?)                                                      |
| GP 150-95                      | Granulocyte                            | 150/95                                   | Adhérence<br>Motilité  | (?)                                                      |

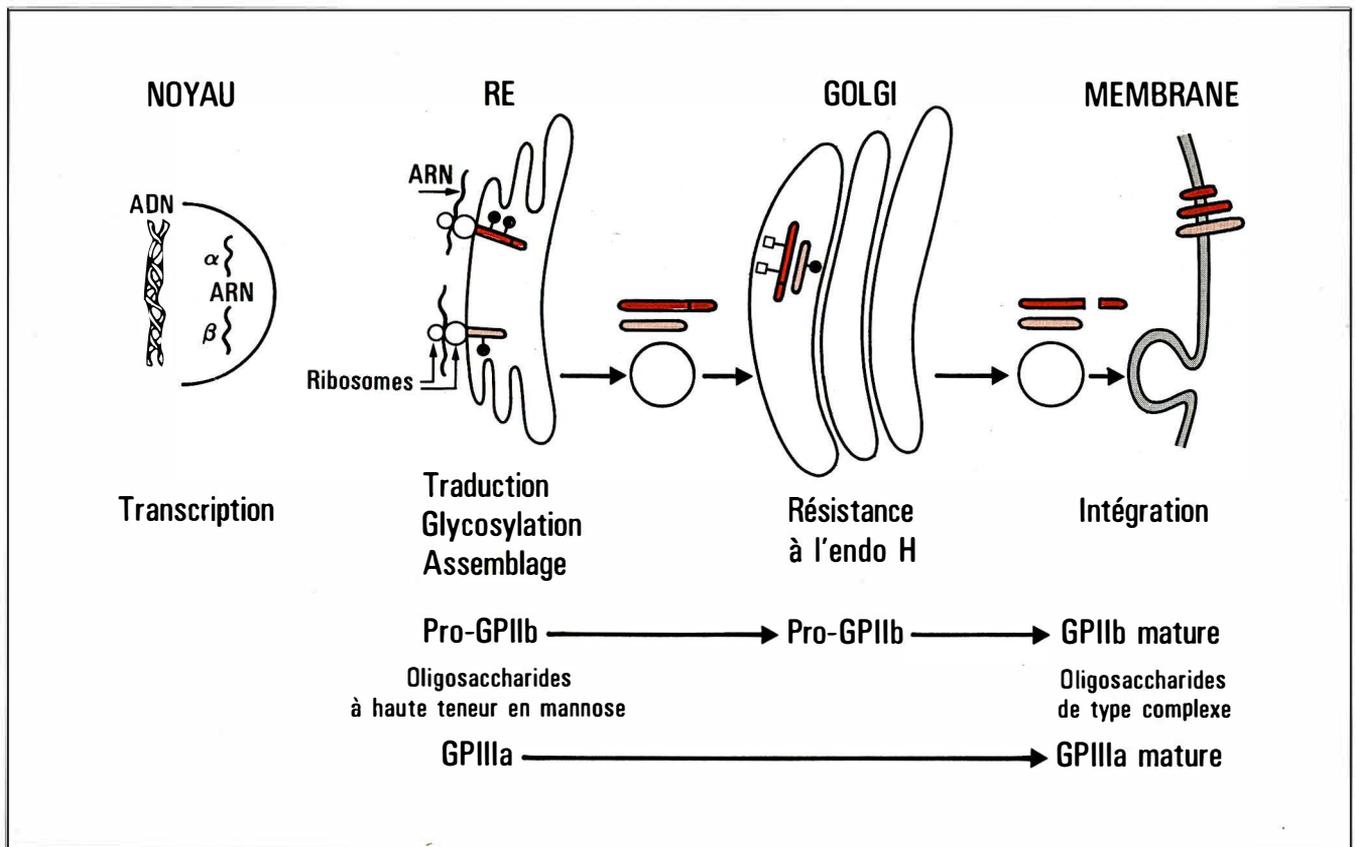


Figure 5. **Biosynthèse et assemblage des adhésines.** Le schéma résume la biosynthèse de la GPIIb-IIIa dans le mégacaryocyte humain. Les deux sous-unités GPIIb et IIIa sont codées par des ARN messagers distincts. La GPIIb est d'abord synthétisée sous forme de pro-GPIIb, contenant les deux sous-unités de la protéine mature. Cette protéine s'associe à la GPIIIa. Le complexe pro-GPIIb-GPIIIa est ensuite transporté dans le système de Golgi, où les chaînes de sucres de la pro-GPIIb deviennent de type complexe, résistant à l'action de l'endoglycosidase H (endo H). Les chaînes de sucres de la GPIIIa restent de type à haute teneur en mannose. Après coupure protéolytique de la pro-GPIIb, le complexe est intégré dans la membrane externe. RE = reticulum endoplasmique.

## RÉFÉRENCES

28. Wright SD, Meyer BC. Fibronectin receptor of human macrophages recognizes the sequence Arg-Gly-Asp-Ser. *J Exp Med* 1985 ; 162 : 762-7.
29. Pierce MW, Remold-O'Donnell E, Todd RF, Arnaout MA. N-Terminal sequence of human leukocyte glycoprotein Mo 1 : conservation across species and homology to platelet GPIIb-IIIa. *Biochim Biophys Acta* 1986 ; 874 : 368-71.
30. Springer TA, Teplow DB, Dreyer WJ. Sequence homology of the LFA-1 and Mac-1 leukocyte adhesion glycoproteins and unexpected relation to leukocyte interferon. *Nature* 1985 ; 314 : 540-2.
31. Duperray A, Berthier R, Chagnon E, et al. Biosynthesis and processing of platelet GPIIb-IIIa in human megakaryocytes. *J Cell Biol* (sous presse).

tural commun, dont la masse moléculaire est voisine de celle de la sous-unité  $\beta$  des adhésines (Tableau I) ; (c) les sous-unités  $\alpha$  ne montrent aucune réactivité immunochimique croisée ; et enfin (d) les séquences N-terminales des sous-unités  $\alpha$  des deux groupes de récepteurs présentent des homologies certaines (figure 4). Il est donc tentant d'associer adhésines et antigènes leucocytaires dans une même famille de récepteurs membranaires. Mais une première expérience a montré que la formation de rosette des monocytes, dépendante du facteur C3bi, n'est pas inhibée par des peptides synthétiques contenant le motif Arg-Gly-Asp [28]. Il semble donc

que le motif de reconnaissance des antigènes leucocytaires soit différent.

A l'heure actuelle, l'hypothèse la plus vraisemblable est que les adhésines cellulaires, les intégrines et les antigènes leucocytaires forment trois groupes de récepteurs faisant partie d'une super famille d'antigènes membranaires, impliqués dans des mécanismes d'adhésion et de reconnaissance cellulaires. Deux questions intéressantes se posent alors : (a) est-ce que la sous-unité  $\beta$  d'un des sous-groupes peut s'associer aux sous-unités  $\alpha$  d'un autre groupe ? (b) quel est le mode de diversification génétique de ces récepteurs ? L'obtention d'ADN

recombinant ainsi que la possibilité de construire et d'exprimer plusieurs variants moléculaires par transfection, permettront de répondre à ces questions dans un très proche avenir.

### **Biosynthèse et assemblage des adhésines**

En prélude à l'étude de la diversité génétique de ces adhésines, il est important de connaître les mécanismes qui contrôlent leur synthèse, leur assemblage et leur mode d'intégration dans la membrane des cellules où elles sont exprimées. Ces études devraient permettre d'obtenir des informations extrêmement utiles quant à la régulation des gènes codant pour les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  de ces adhésines.

Notre laboratoire a commencé l'étude de ces mécanismes dans le mégacaryocyte humain, précurseur des plaquettes, et dans la cellule endothéliale. Dans le mégacaryocyte, les sous-unités IIb et IIIa sont synthétisées sous forme de précurseurs à partir d'ARN messagers différents [31]. Le précurseur de la GPIIb contient les deux chaînes peptidiques qui la constituent. Ce précurseur s'associe de manière précoce avec la GPIIIa qui apparaît comme un élément de régulation du transit cellulaire du complexe GPIIb-IIIa. En effet, l'absence de GPIIIa a pour résultat la non-maturation de la pro-GPIIb. Lorsque le complexe pro-GPIIb-IIIa est formé, les chaînes de glucides de la pro-GPIIb subissent une maturation dans le système de Golgi. La pro-GPIIb est ensuite protéolysée en ses deux sous-unités et le complexe est exprimé à la surface de la cellule. L'ensemble de ces réactions est schématisé dans la *figure 5*. Les premiers résultats obtenus avec la cellule endothéliale indiquent que l'adhésine de ces cellules est synthétisée et subit une maturation selon les mêmes mécanismes. Deux hypothèses sont donc à l'étude : (a) les différentes adhésines représentent les produits de gènes différents, ou (b) la diversité de ces récepteurs résulte

d'événements post-transcriptionnels spécifiques. L'obtention récente d'ADN codant pour ces glycoprotéines apportera rapidement une réponse.

### **Conclusion**

L'identification d'une nouvelle famille de récepteurs membranaires intervenant dans l'adhésion et l'agrégation cellulaires a d'importantes conséquences. Ces adhésines ont été identifiées à la surface de cellules généralement impliquées dans les réponses inflammatoires ou hémostatiques. La présence de ces glycoprotéines dans d'autres tissus reste à démontrer. Plusieurs laboratoires, dont le nôtre, ont déjà obtenu des ADN complémentaires contenant les séquences codantes de ces glycoprotéines, avec en perspective la transfection et l'expression de variants moléculaires. Ceci va permettre de connaître la structure, le mode d'expression de ces adhésines, et leur relation avec les deux autres familles de récepteurs adhésifs que sont les intégrines et les récepteurs leucocytaires.

Le fait que des antigènes comparables aient été identifiés à la surface de cellules malignes laisse également supposer que ces adhésines peuvent jouer un rôle dans l'interaction entre cellule maligne et cellule endothéliale, ce qui favoriserait le développement de métastases. Des recherches sont entreprises dans ce sens. Le rôle de ces récepteurs membranaires dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules adhérentes est également à évoquer.

Enfin, la sélectivité des adhésines pour certains ligands contenant des motifs peptidiques précis est un aspect susceptible d'intéressantes applications. La production d'analogues peptidiques synthétiques et la fabrication de dérivés non peptidiques obtenus par modélisation assistée par ordinateur, constituent en effet une approche originale pour l'obtention de nouveaux médicaments contre l'inflammation et les accidents thrombotiques ■

### **Summary**

Cellular adhesion is an important pre-requisite to other essential cellular functions e.g. phagocytosis, cytotoxicity and the hemostatic reactions. The platelet glycoproteins GPIIb-IIIa play an important role in hemostasis as it is able to specifically bind fibrinogen, fibronectin as well as von Willebrand factor. These latter proteins all contain the peptide sequence Arg-Gly-Asp, which is recognized by GPIIb-IIIa, suggesting a common interacting mechanism. Both the heterodimeric structure and the binding of Arg-Gly-Asp peptides are also shared by other surface glycoproteins (GPs) present on monocytes, endothelial and malignant cells. These GPs belong to a protein family called the « cytoadhesins ». Two other groups of GPs, the integrins (fibronectin receptor) and the leukocyte adhesive GPs (LFA-1, Mac-1, GP 150-95), are known to mediate cellular interactions. All these GPs share a similar heterodimer structure and amino-acid sequence homology. Evidences for a family of functionally and structurally related glycoproteins are discussed. The isolation of cDNA clones for each of these proteins would help the evaluation of the structural and developmental relationship of these glycoproteins at the molecular level.

### **TIRÉS A PART**

G. Marguerie : Inserm U. 217, laboratoire d'hématologie, centre d'études nucléaires de Grenoble, avenue des Martyrs, 38041 Grenoble Cedex.