

CSK

Introduction

La protéine qui va être référencée comme la kinase spécifique pour la partie C-terminale de la kinase SRC va être baptisée «C-terminal Src Kinase» et prendra plus précisément en référence à son poids moléculaire [le terme de « p50csk »](#). Un des premiers articles rapportant ses propriétés est consultable sur le lien indiqué.

Une telle protéine a été isolée et purifiée à partir d'un cerveau de rat avant sa naissance et [prendra par la suite le nom de CSK](#)

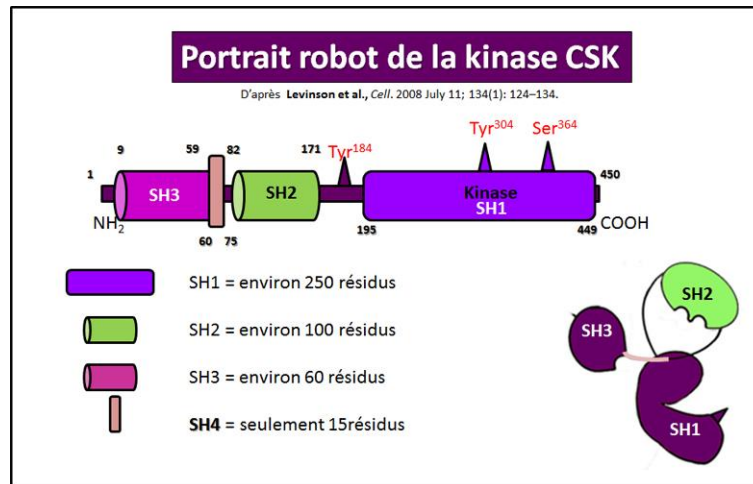
La Kinase CSK

En fait les découvertes successives vont permettre d'établir que cette **kinase CSK** de même qu'une autre kinase apparentée et très homologue baptisée **CHK** (= **CSK-H**omologous **K**inase, **découverte plus récemment** tout comme **d'autres protéines de la même famille référencées avant comme MATK** (= **M**egakaryocyte-**A**ssociated **T**yrosine **K**inase, et portant des appellations comme **Hyl**, **Ntk**, **Ctk**, **Batk**, ou **Lsk**) sont en fait toutes **des types d'inhibiteurs** endogènes de l'activité des **kinases oncogéniques** de la **super famille des SRC** (les SFKs = **S**rc-**F**amily **K**inases).

Tableau récapitulatif des différentes séquences de la CSK			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
CSK	50,70 kDa	15q23-q25	Cytoplasme Membrane

Un tableau résume les données de séquence sur la kinase spécifique dénommée **CSK** et le lien pour obtenir plus de détails est le suivant : [P41240](#) Cette kinase fait donc partie, du fait de sa structure, de la super famille des **kinases spécifiques pour les résidus Tyrosines** et se trouve parfois dans les zones membranaires riches en lipides (**Lipid Rafts**).

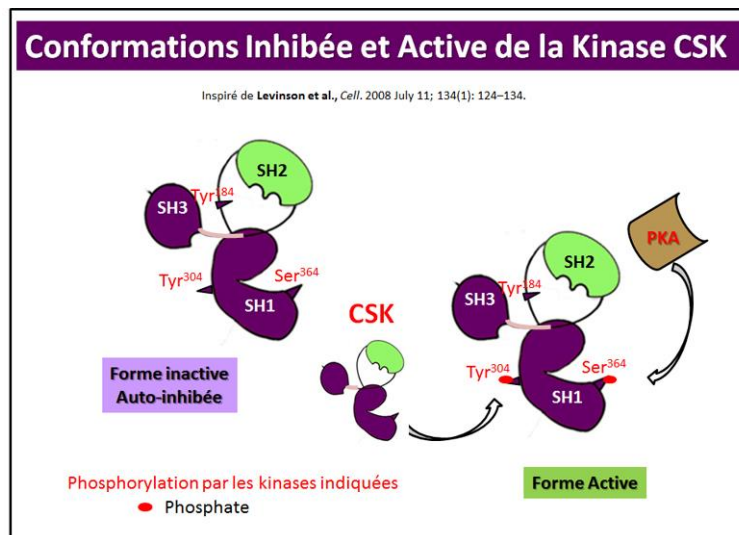
Un portrait-robot permet de visualiser l'organisation séquentielle de divers domaines comme cela est présenté ci-dessous. On pourra donc repérer sur cette séquence :



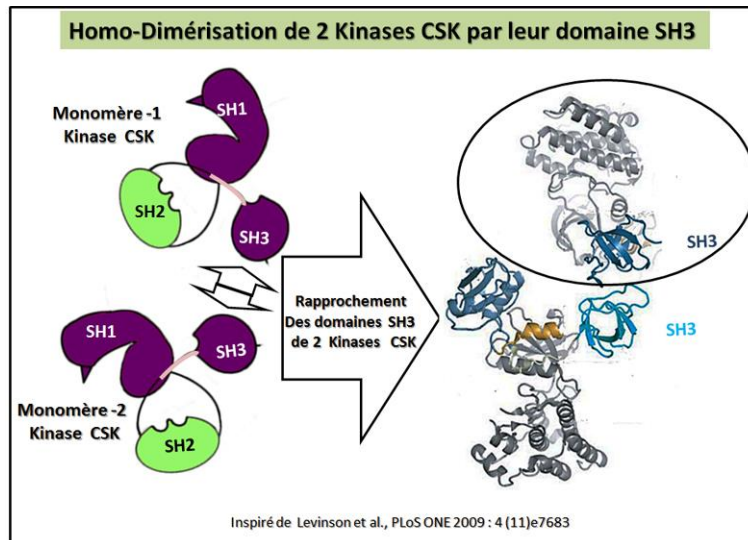
-
- 1 domaine dit protéine kinase ou SH1.
- 1 domaine SH2.
- 1 domaine SH3.

Des informations complémentaires peuvent être consultées sur le site suivant ([Atlas CSK](#))

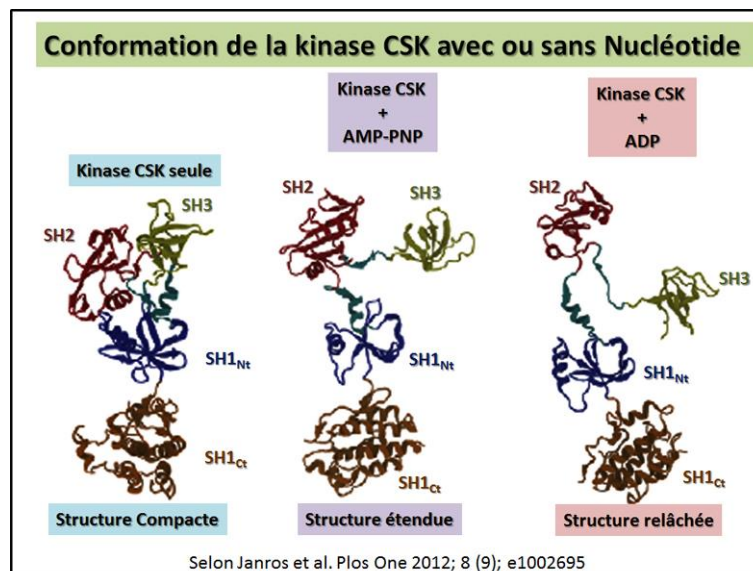
Comme chez chaque membre de cette famille de kinases, les processus de phosphorylation sont importants. On va progressivement déterminer les cibles qui sont des Tyrosines. La première constatation est l'absence de l'environnement conventionnel trouvé autour d'une Tyrosine susceptible d'être le site d'une autophosphorylation. Mais dans des conditions particulières il apparaît que les Tyrosines 184 et 304 peuvent être phosphorylées. On découvre que la Tyrosine 304 était indispensable à la bonne conformation de cette kinase mais également qu'en cas de forte concentration (anormale) de la kinase elle-même ce résidu serait susceptible d'être phosphorylé par un processus d'autophosphorylation.



Quant à la phosphorylation sur la Serine (S364), il s'agit là d'une cible dont la kinase responsable a été identifiée comme la **kinase dite PKA**. L'ensemble des changements de conformations qui vont induire le passage d'une forme inactive de la kinase CSK vers la kinase active sont disponible en détails dans la revue indiquée. Un schéma simplifié résume ces changements de conformations comme illustré ci-contre.



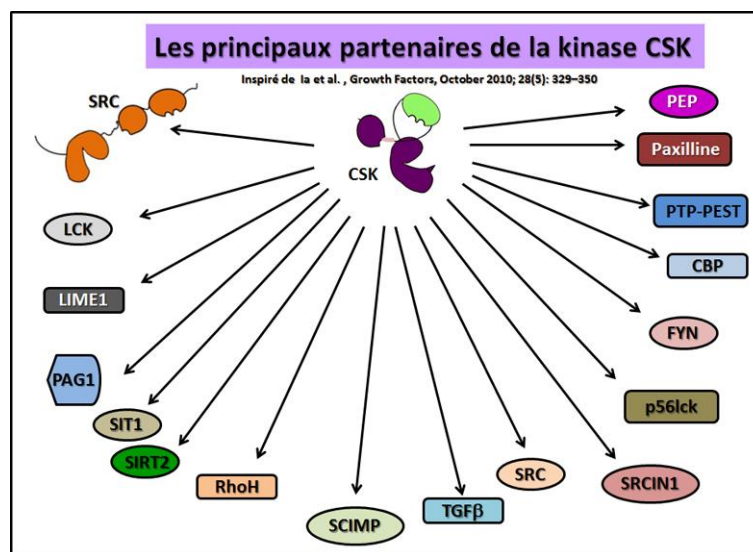
Notons par ailleurs que cette kinase **CSK serait également capable avec une autre kinase CSK** de même type de former un homo dimère par association de leurs domaines SH3. Comme le domaine SH3 possède des résidus Tyrosine dont la phosphorylation joue un rôle important pour certaines fonctions de la Kinase CSK il est fait le constat suivant. Si la kinase CSK forme des homo dimères par des interactions médiées avec leurs domaines SH3 respectivement, cela d'une manière qui enterre la surface de la reconnaissance pour d'autres potentiels ligands avec ce domaine SH3, il apparait alors que la formation de ce dimère serait donc capable de bloquer le recrutement des tyrosine phosphatases et pourrait avoir d'importantes implications pour la régulation de l'activité de la kinase Src. Une illustration présentée ci-contre montre le type d'arrangement dimérique de 2 kinases CSK.



Puis divers travaux indiquent qu'il y a possibilité pour une réorganisation spécifique de la conformation de la kinase CSK selon la présence ou l'absence d'un Nucléotide. La Kinase seule possède une structure relativement compacte. En présence d'un analogue de l'ATP, non hydrolysable, l'AMP-PNP, on trouve une extension de cette conformation qui devient encore plus relâchée en présence d'ADP. Ces informations impliquent de nouveaux modes de fonctionnement de la kinase dans la régulation cellulaire. Les diverses conformation sont illustrées dans le schéma ci-contre avec plus de détails dans l'article en référence.

En 2013, comme cela est inclus maintenant dans le portrait-robot présenté en début de la présentation de la Kinase CSK, on parle maintenant à part entière d'un site **ULBR** ([Unique Lipid Binding Region](#)) situé dans la zone des résidus 60 à 75 correspondant alors à une nouvelle portion de séquence dénommée domaine SH4 qui serait la cible préférentielle pour une association avec des lipides ce qui suggère un nouveau mécanisme de régulation. Puis sur la fin de l'année 2013 il est découvert un [agencement légèrement différent](#) pour le domaine SH2 ce qui entraîne l'identification d'un nouveau mode d'interaction associé à des micro-domaines riches en glycosphingolipides. Ensuite il va être mieux déterminé que ce [domaine SH2 possède une boucle distale](#) qui confère une souplesse plus grande et donne naissance à un module plus dynamique avec un impact sur l'activité de la partie C-terminale de la kinase (CSK).

Les partenaires de la kinase CSK



La kinase CSK est requise pour des phosphorylations sur de nombreuses cibles dont la liste présentée ci-dessous résulte de l'avancée des recherches sur ce sujet ainsi on compte parmi ses cibles : La protéine p56lck sur son [résidu Tyr-505](#). Les bases structurales de sa reconnaissance sont décrites en détails [dans l'article en référence](#). La [protéine SIT1](#) = ([SHP2-Interacting Transmembrane adaptor protein 1](#)). La [protéine PAG1](#) = ([Phosphoprotein Associated with Glycosphingolipid-enriched microdomains](#)). La [protéine LIME1](#) = ([Lck-Interacting Molecule](#)). La [protéine TGFβ1/1](#) = ([Transforming Growth Factor, Beta 1](#)). La [protéine SRCIN1](#) = (également répertoriée comme p140 Cas-associated protein =p140CAP). La [protéine RhoH](#) = ([Hematopoietic-specific RhoGTPase](#)). La [protéine SCIMP](#) = ([SLP65/SLP76, Csk-Interacting Membrane Protein](#)) un nouvel adaptateur transmembranaire. La [protéine FYN](#) = une protéine de la famille des SRC qui fut isolée [de fibroblastes humain](#). La [protéine CBP](#) = ([Csk-Binding Protein](#)). La [protéine LCK](#) = une protéine classifiée comme « non-receptor tyrosine kinase » qui est cruciale pour le récepteur des cellules T (=T-cell receptor, TCR). La [Paxilline](#) dans la zone des plaques d'adhésion focale dans le processus d'une adhérence cellulaire à la matrice extracellulaire. La Protéine tyrosine phosphatase « [PEP](#) » dans les cellules T et autres cellules hématopoïétique. La Protéine-tyrosine phosphatase « [PTP-PEST](#) » dans des cellules hématopoïétiques et non-hématopoïétiques Une autre revue permet de définir les paramètres requis pour qu'une protéine soit un substrat pour [la kinase CHK](#), la Kinase Homologue de CSK. La

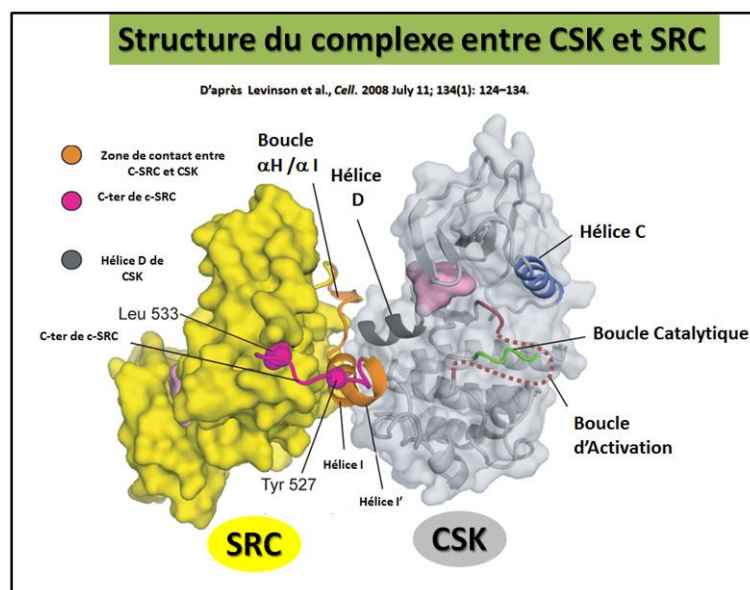
comparaison des centres actifs de ces 2 protéines homologues est [également disponible sur le site indiqué](#). La phosphorylation récemment découverte de la [protéine SIRT2](#)

Une illustration, présentée ci-contre, permet de schématiser l'éventail des principales cibles connues autour de la Kinase CSK. (Liste qui augmente progressivement avec les nouvelles découvertes)

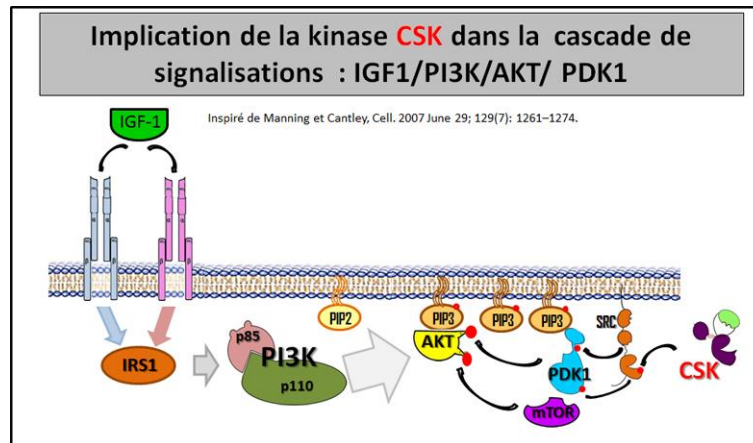
Rôle de la kinase CSK

La kinase CSK est requise pour la phosphorylation différentielle de nombreuses cibles et [les travaux sur *C. elegans*](#) comme modèle d'étude le prouvent. Il a été enregistré ainsi un rôle majeur de cette [protéine CSK sur l'organisation des muscles du pharynx](#). Si cette kinase augmente bien l'activité d'une autre kinase dite AKT, elle régule [négativement les facteurs de croissance nerveuse NGF et orchestre la développement neuronal](#). Au niveau de la kinase SRC il faudra d'une part pour maintenir l'état auto-inhibé l'action d'une phosphorylation en [position C-terminale sur la Tyrosine 530](#). C'est grâce à la kinase spécifique des SRC que cela va être [réalisé](#).

La kinase SRC joue un rôle important dans la croissance cellulaire, dans le processus de différenciation, dans la migration et la réponse immunitaire. Elle va surtout favoriser par son action phosphorylante une stimulation de la forme inactive des kinases de la super famille dite SFK, en agissant au niveau de la Tyrosine C-terminales de ces kinases ce qui provoque une conformation inhibée.

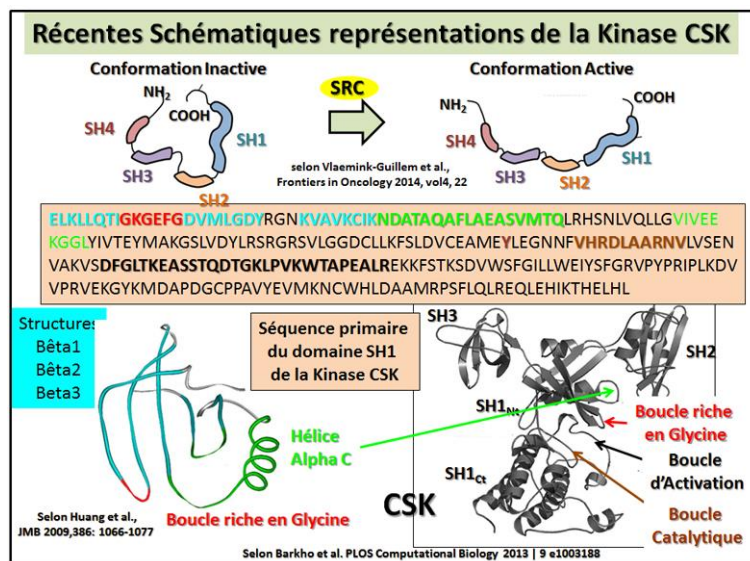


Cette kinase SRC sera recrutée à la membrane via une protéine trans membranaire ou une protéine dite adaptatrice. Elle pourra supprimer l'action de différents récepteurs membranaires comme le récepteur dit « T-cell receptor =TCR » ou le récepteur dit « B-cell receptor ». Mais le rôle majeur de la [kinase CSK est en fait un rôle de régulateur](#) des kinases de la famille SRC. On pourra ainsi consulter en détails les [surfaces de contact entre ces 2 entités SRC et CSK dans l'article en référence](#) dont une image schématisant une telle interaction est présentée ci-dessous.



En résumé si la kinase CSK se trouve bien impliquée dans de multiples étapes de phosphorylation sur différentes cibles, dans le cas de la cascade de signalisations qui implique au niveau du muscle la voie **IGF1/PI3K/AKT/PDK1** il y a nécessité à ce que préalablement soit réalisée la phosphorylation de la kinase CSK sur la kinase SRC comme cela est illustré dans le schéma récapitulatif présenté ci-dessous.

On notera par ailleurs, une implication de la Kinase CSK dans la régénération et la transformation [des muscles intestinaux](#).



En 2015 une image précise de l'allure tridimensionnelle de la Kinase CSK est disponible et cette structure présentée ci-contre montre l'évolution de nos connaissances sur cette kinase. On trouve de plus dans cette revue un bilan sur le [possible mécanisme d'action de la Kinase CSK](#) ainsi que de nombreux détails sur les possibles inhibitions par diverses petites molécules. On y réfère également une liste de ces petites molécules inhibitrices mais également en détails l'organisation de la zone de la kinase susceptible de recevoir le nucléotide et en particulier la boucle riche en résidus glycine qui est constituée par la séquence consensus GxGxxG ici dans la séquence de la [Kinase CSK humaine \(aa 202 à 207 = GKGEFG\)](#) constituant l'une des portions de la protéine la plus mobile et formant une boucle colorée en rouge. On trouve sur l'illustration ci-contre un diagramme sur les [conformations active et inactive de la Kinase CSK](#) selon les nouvelles données disponibles ainsi que la distribution et [l'identification des boucles qui jouent un rôle important](#) dans l'organisation de

cette protéine (C.A.D., boucle de l'hélice Alpha C, boucle riche en glycines, boucle d'activation et boucle catalytique, que l'on retrouve dans cette famille de kinases).

Pathologies et la kinase CSK

Comme attendu du fait du grand nombre de voies de signalisations qui implique les kinases de la famille des SRC, [le rôle de régulation de la kinase CSK](#) l'implique de facto dans le contrôle possible des métastases et le développement des cancers. De plus une sur-expression de la kinase CSK va avoir des effets sur la production de différents médiateurs chimiques et autres produits au sein de la cellule ([voir détails dans l'article indiqué](#))

En conséquence, si le complexe SRC et CSK est bien établi et plusieurs pistes thérapeutiques dans le domaine des cancers [semblent cibler le contrôle des tyrosines kinases \(=TK\)](#). Par ailleurs, récemment on rapporte que la kinase CSK dans des microvésicules sériques enrichis sont générés au niveau [des cellules plasmatiques malignes](#). Au cours de l'invasion de [cardiomyocytes par le Trypanosoma cruzi](#) un travail rapporte la présence de FAK et de Src La Cavéoline-1 module homéostasie cardiaque et [en régulant la kinase CSK](#) elle permet de lutter contre l'arythmie. En corrélation avec les travaux cités plus haut, le rôle de l'activité de la kinase CSK dans la régulation de la migration des [cellules de cancer de l'estomac](#) est abordé dans le travail en référence et [cela fait jouer la relation avec la Cavéoline-1](#). La sphingosine-1-phosphate associée à l'[expression de la COX-2 et de la PGE2 / IL-6](#) via la **sécrétion de la kinase CSK** et l'activation de AP-1 sous son action. La [phosphorylation de la Kindline 2 au niveau d'une tyrosine](#) suite à l'interaction avec la kinase CSK semble servir de commutateur réglable pour permettre aux Intégrines de se positionner correctement à la surface de la membrane de la cellule. La [surexpression de la Kinase CSK conduit](#) à une croissance cellulaire diminuée, avec une invasion et une migration des cellules de carcinome dans l'évolution d'une pathologie touchant l'œsophage. Il existe un [rôle essentiel de la famille kinase de type SRC](#) dans le recrutement au niveau de la moelle osseuse de SDF-1/ CXCR4 associé aux cellules progénitrices impliquées dans une cardiopathie ischémique.

Un bilan fait également état de l'[implication des kinases de type CSK](#) comme marqueur et/ou acteur de l'**évolution agressive du cancer de la prostate**.

Nouvelles avancées depuis 2014

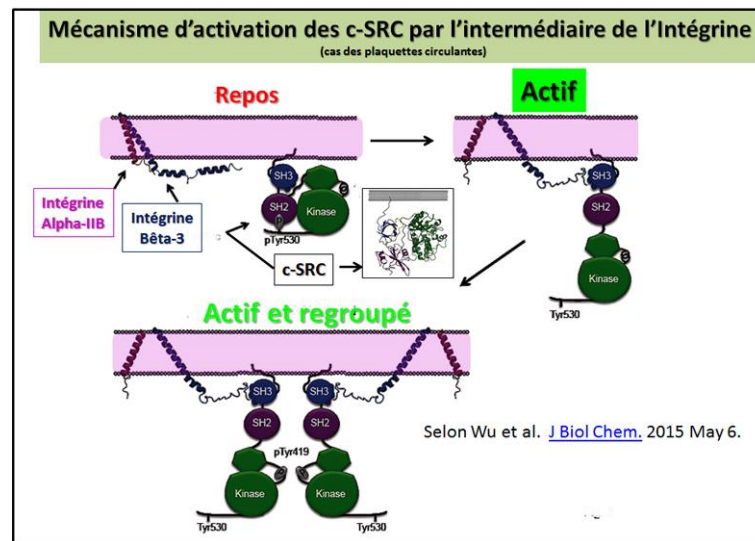
La phosphorylation par la kinase SRC du [récepteur Bêta de l'hormone thyroïdienne](#) au niveau de sa tyrosine (Y406) lui confère une activité en tant que suppresseur de tumeur.

Dans ce travail il est indiqué que la mutation spécifiques de la Kinase SRC (Glutamine = Lysine, E527K) induit une résistance dans les modèles d'[adénocarcinome gastrique chez l'homme](#).

Les effets électrostatiques dans le [repliement du domaine SH3](#) de la tyrosine kinase c-SRC est révélée comme ayant une dépendance du pH (Voir article en référence avec de nombreuses illustration sur les conformations spatiales des diverses zones impliquées de la Kinase).

En 2015, un nouveau travail confirme que la protéine [TGFβ1 active rapidement la kinase SRC](#) via un mécanisme de signalisation impliquant un processus d'oxydoréduction bien spécifique. Un [réseau allostérique couplé dynamiquement](#) sous-tend un processus de coopérativité qui implique une liaison avec la kinase SRC. Ce travail est largement illustré. L

‘ [Aflatoxine B1 induit la phosphorylation](#) de la kinase SRC et stimule la migration des cellules cancéreuses au niveau des tumeurs du poumon.



Dans les plaquettes le **domaine SH3** de la kinase c-SRC réalise une association avec la partie C-terminale de la chaîne Bêta3 de l'Intégrine pour conforter son association à la membrane. Les [Intégrines alpha1a Bêta3](#) sont ainsi susceptible de provoquer à la fois le processus d'activation des kinases c-SRC mais également de favoriser leur regroupement dans des zones restreintes.

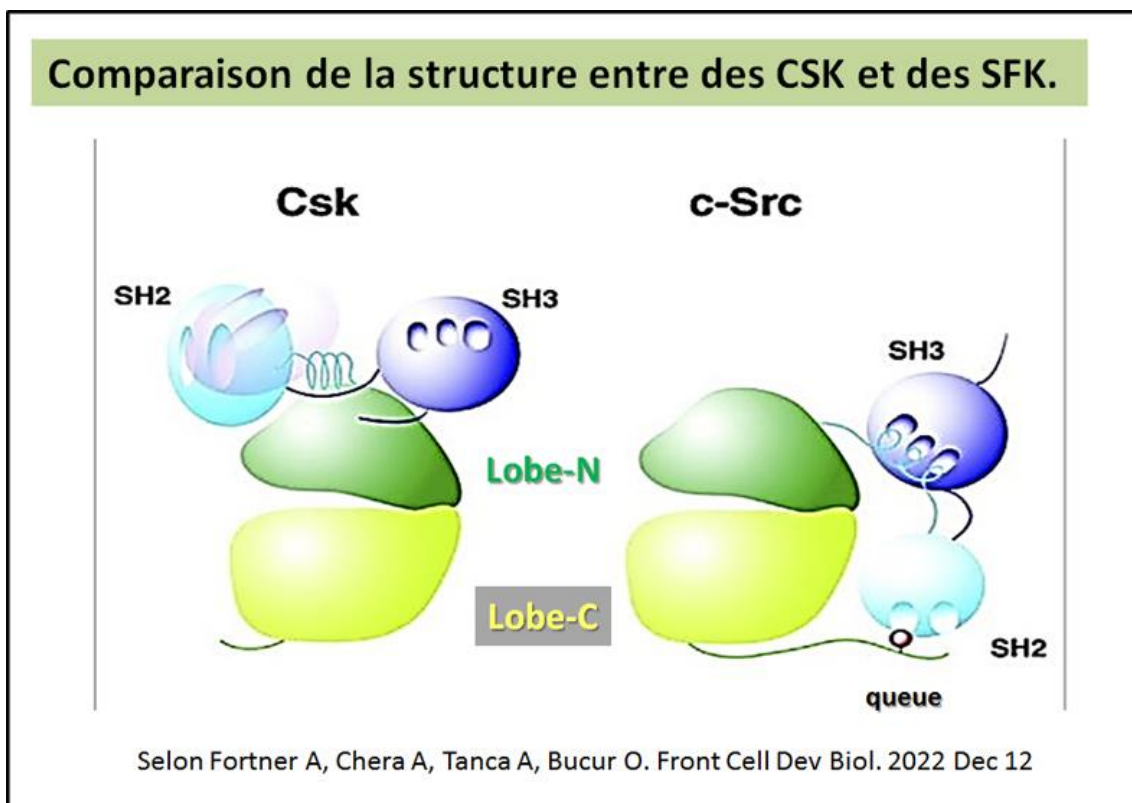
En 2019, cette analyse porte sur la [synthèse de nanoparticules CSK-DEX-PLGA pour l'administration orale d'exénatide](#) afin d'améliorer sa pénétration dans la zone du mucus et son absorption intestinale.

En 2020, cette analyse porte sur [l'administration orale d'une préparation de nanoparticules de poly-N-\(2-hydroxypropyl\) méthacrylamide / chitosane chargées de liraglutide](#). On trouve dans l'article en référence la caractérisation et la pharmacocinétique d'un tel produit. De plus, le CSKSSDYQC (CSK) et l'hémagglutinine-2 (HA (2)) sont introduits dans les particules pour améliorer la biodisponibilité in vivo de liraglutide.

Cette étude présente un [système d'évacuation intelligent pour l'administration orale de liraglutide](#): une combinaison parfaite pour les barrières gastro-intestinales. Le peptide CSKSSDYQC (CSK) et l'hémagglutinine-2 (HA (2)) ont été introduits dans le nanosystème COS pour établir un chemin complet de la cavité buccale au côté basal épithélial.

En 2021, dans cette étude [l'inhibition aiguë de Csk entrave l'activation des cellules B en contraignant la voie PI3 kinase](#). La bonne régulation de leurs activités dépend des actions opposées des récepteurs tyrosine phosphatases CD45 et CD148 et de la tyrosine kinase cytoplasmique C-terminale Src kinase Csk. Csk est un régulateur négatif majeur des SFK. En utilisant un système Csk sensible aux analogues de PP1 (CskAS), nous avons précédemment montré que l'inhibition de CskAS augmente l'activité des SFK, ce qui entraîne une augmentation des réponses aux faibles stimuli du TCR dans les cellules T. Cependant, les effets de l'inhibition de Csk dans les cellules B n'étaient pas connus. Dans cette étude, il est découvert de manière surprenante que l'inhibition de CskAS conduisait à une inhibition marquée de l'augmentation du calcium libre cytoplasmique stimulée par le BCR et de

l'activation d'Erk malgré une activation accrue de SFK dans les cellules B, ce qui contraste avec les effets observés dans les cellules T. Un examen plus approfondi a révélé que l'inhibition aiguë du CskAS supprimait la production de phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) médiée par le BCR dans les cellules B. Le rétablissement des niveaux de PIP3 dans les cellules B a entraîné une augmentation de la production de phosphatidylinositol. Le rétablissement des niveaux de PIP3 dans les cellules B par la réticulation du CD19 ou la déficience en SHIP1 a éliminé l'effet régulateur négatif de l'inhibition du CskAS. **Ceci révèle le rôle critique de Csk dans le maintien d'un niveau approprié d'activité SFK et dans la régulation des quantités de PIP3 comme moyen de compenser les fluctuations de la SFK afin d'empêcher l'activation inappropriée des cellules B.** Ce mécanisme de régulation des quantités de PIP3 peut également contribuer à l'anergie des cellules B et à l'autotolérance.



En 2022, cette étude [présente la régulation de l'apoptose par la tyrosine-protéine kinase CSK](#). La kinase Src C-terminale (CSK) est une tyrosine-protéine kinase cytosolique qui joue un rôle important dans la régulation de décisions cellulaires critiques, telles que l'apoptose cellulaire, la survie, la prolifération, l'organisation du cytosquelette et bien d'autres. Les connaissances actuelles sur les mécanismes d'action, la régulation et les fonctions de la CSK n'en sont qu'à leurs débuts, la plupart des actions et fonctions connues de la CSK étant médiées par la régulation négative des tyrosines kinases (SFK) de la famille SRC par phosphorylation. Comme les SFK jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'apoptose, de la prolifération cellulaire et de la survie, l'inhibition des SFK par CSK a un effet pro-apoptotique, qui est médié par l'inhibition des cascades de signalisation cellulaire contrôlées par les SFK, telles que les voies de signalisation MAPK/ERK, STAT3 et PI3K/AKT. **Un fonctionnement anormal de l'activation des CSK et des SFK peut entraîner des maladies telles que le cancer et des manifestations cardiovasculaires et neurologiques.** Cette revue décrit la régulation de l'apoptose par les CSK, l'inhibition des SFK par les CSK et explore la pertinence clinique des CSK dans des pathologies importantes telles que le cancer, les maladies auto-

immunes, auto-inflammatoires, neurologiques, l'hypertension et le VIH/SIDA. Un schéma original issu de l'article en référence, présente la **comparaison de la structure des CSK et des SFK**. Les structures de la CSK (à gauche) et de la SFK (à droite) sont illustrées, montrant la configuration des domaines respectifs des deux molécules. La c-Src est utilisée comme représentante des SFK. Les creux indiquent les sites de liaison dans les domaines SH2 et SH3. Le domaine SH2 bleu clair de la CSK (à gauche) représente sa position dans un état actif de la molécule CSK, tandis que le domaine SH2 rose montre la position du domaine SH2 dans une molécule inactive. Le point rouge dans le domaine C-terminal de c-Src (à droite) représente la tyrosine régulatrice C-terminale (Tyr-527) où CSK phosphoryle c-Src afin d'inhiber c-Src.

En 2023, cette étude porte [sur le plantamajoside \(PMS\) qui atténue les lésions dues à l'hypoxie et à la réoxygénation par l'intermédiaire de la kinase liée à l'intégrine/c-Src/Akt et les voies de signalisation de l'apoptose mitochondriale](#). Il a été étudié les effets du PMS sur les lésions dues à l'hypoxie et à la réoxygénation (H/R) dans les cardiomyocytes H9c2 et les mécanismes moléculaires sous-jacents du traitement. L'analyse pharmacologique en réseau a permis de cribler les 31 principaux gènes clés dans le traitement de la maladie MIRI par le PMS, et le résultat de l'amarrage moléculaire a encore illustré les rôles que le PMS joue dans le traitement de la maladie MIRI par son interférence avec la protéine cible de la kinase liée à l'intégrine (ILK). Le PMS n'était pas cytotoxique dans la gamme de concentrations de 5-40 µM et a augmenté la survie cellulaire après une blessure H/R de manière dépendante de la concentration sans affecter la prolifération ou la croissance. Le PMS a réduit de manière significative les niveaux de lactate déshydrogénase, de dialdéhyde malonique, d'espèces réactives de l'oxygène et d'apoptose cellulaire, et a augmenté l'activité de la superoxyde dismutase par rapport à ceux du groupe ayant subi des lésions H/R. Le PMS a favorisé l'expression des protéines et de l'ARNm d'ILK et de Bcl-2, l'expression des protéines de p-Akt, et a réduit l'expression des protéines et de l'ARNm de Bax, Caspase-3 et Cytochrome c, ainsi que l'expression des protéines de p-c-Src. **Le PMS a des effets protecteurs contre les lésions H/R dans les cellules H9c2, et son mécanisme protecteur peut être lié à l'élimination des espèces réactives de l'oxygène, à l'activation de la voie ILK/c-Src/Akt et à l'inhibition de l'apoptose mitochondriale.**

Toujours en 2023, cette analyse indique [l'existence d'une Signalisation par les intégrines médiée par la CSK dans le cancer](#). La tyrosine kinase non réceptrice CSK est un membre bien connu de la SFK qui supprime l'activité de la SFK en phosphorylant sa boucle de régulation négative spécifique (résidu C-terminal Y527). Par conséquent, la CSK peut jouer un rôle essentiel dans la progression et la suppression des tumeurs en inhibant les effets oncogéniques de la SFK dans plusieurs types de cancer. Fait remarquable, CSK peut se localiser près des adhésions focales lorsque les SFK sont activées et même interagir avec des composants de l'adhésion focale, tels que FAK et Paxillin phosphorylés, entre autres, ce qui suggère que CSK peut réguler la dynamique et la structure de l'adhésion focale. **Bien que la signalisation oncogénique des SFK ait été largement décrite auparavant, le rôle spécifique des CSK et leur interaction avec les intégrines dans la progression du cancer, par exemple, dans la mécanodétection, restent voilés.** Il est examiné ici comment CSK, en régulant les SFK, peut réguler la signalisation des intégrines, et un focus est réalisé sur les découvertes récentes en matière de mécanotransduction. Il est également fait mention d'un dialogue entre les intégrines et le GFR, ainsi que la disponibilité membranaire de ces récepteurs dans le cancer. Il est également exploré la possibilité de nouvelles approches pharmaceutiques de ces voies de signalisation et les analyses en tant que cibles thérapeutiques futures.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **La Kinase CSK** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) Chaque isoforme de **CSK** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).
 - **Protéine** : CYTOPLASMIC TYROSINE KINASE; [CSK](#)
 - **Pathologies associées** : Cependant aucune corrélation avec une pathologie à ce jour.