

Phospholipase C, tyrosine kinases et oncogènes : des relations complexes

Une famille d'oncogènes code pour des protéines kinases spécifiques des résidus tyrosines (tyrosine kinases) qui soit sont partie intégrante d'un récepteur membranaire (récepteur des facteurs de croissance PDGF, EGF, M-CSF par exemple [1, 2, 3]), soit correspondent à des protéines localisées à la face interne de la membrane plasmique (produits des oncogènes *src* et *fps* par exemple [3, 4]). Le laboratoire de H. Hanafusa à New York vient de décrire un nouvel oncogène dans le génome d'un rétrovirus aviaire (virus CT 10 du sarcome aviaire) [5]. Les cellules infectées par ce virus ont une très importante augmentation de l'activité de leurs tyrosine kinases endogènes et de la proportion de tyrosines phosphorylées [6].

Cependant, la séquence de l'oncogène viral (dénommé *crk*, pour *CT 10 regulator of kinase*) n'est absolument pas homologue de celle du site catalytique des tyrosine kinases connues. En revanche, elle possède des blocs d'acides aminés conservés

par rapport à des motifs de la région N terminale, non catalytique, de la protéine p60^{src}, produit de l'oncogène *src* (figure 1).

Les mêmes motifs sont retrouvés au niveau d'une isoenzyme de la phospholipase C dont l'ADNc a récemment été isolé et séquencé [6]. Ainsi, comme le résume la figure 1, trouve-t-on des similarités de séquence dans les régions probablement non catalytiques de tyrosine kinases produits d'oncogènes, d'un autre produit d'oncogène dénué d'activité tyrosine kinase propre, et d'une enzyme clivant des phospholipides membranaires et jouant un rôle important dans les voies de stimulation de la prolifération cellulaire. On peut supposer que de telles homologies correspondent à une fonction importante, peut-être de contrôle de l'activité catalytique. Il se pourrait, par exemple, que les blocs conservés soient les sites d'interaction avec des protéines de « transfert du signal » similaires ou identiques aux G-protéines. Le mécanisme transformant

de l'oncogène *v-crk* pourrait alors être une « titration » par la protéine p47^{gag-crck}, produit de l'oncogène, d'une protéine de contrôle négatif des tyrosine kinases cellulaires, abouissant par conséquent à leur stimulation. Cette hypothèse laisse aussi prévoir de possibles relations entre le contrôle des tyrosine kinases et des isozymes de la phospholipase C.

A.K.

1. Stehelin D. Les oncogènes cellulaires. *médecine/sciences* 1985 ; 1 : 12-6.
2. Barritault D, Moenner M, Loret C. Les facteurs de croissance. *médecine/science* 1985 ; 1 : 80-6.
3. Solal-Celigny P. Intérêt thérapeutique des facteurs de croissance granulocyto-monocytaires. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 231-8.
4. Katan M, Parker P.J. Oncogènes and cell control. *Nature* 1988 ; 332 : 203.
5. Mayer BJ, Hamaguchi M, Hanafusa H. A novel viral oncogene with structural similarity to phospholipase C. *Nature* 1988 ; 332 : 272-5.
6. Stahl ML, Ferez CR, Kelleher KL, Kritzw RW, Knopf JL. Sequence similarity of phospholipase C with the non-catalytic region of *src*. *Nature* 1988 ; 332 : 269-72.

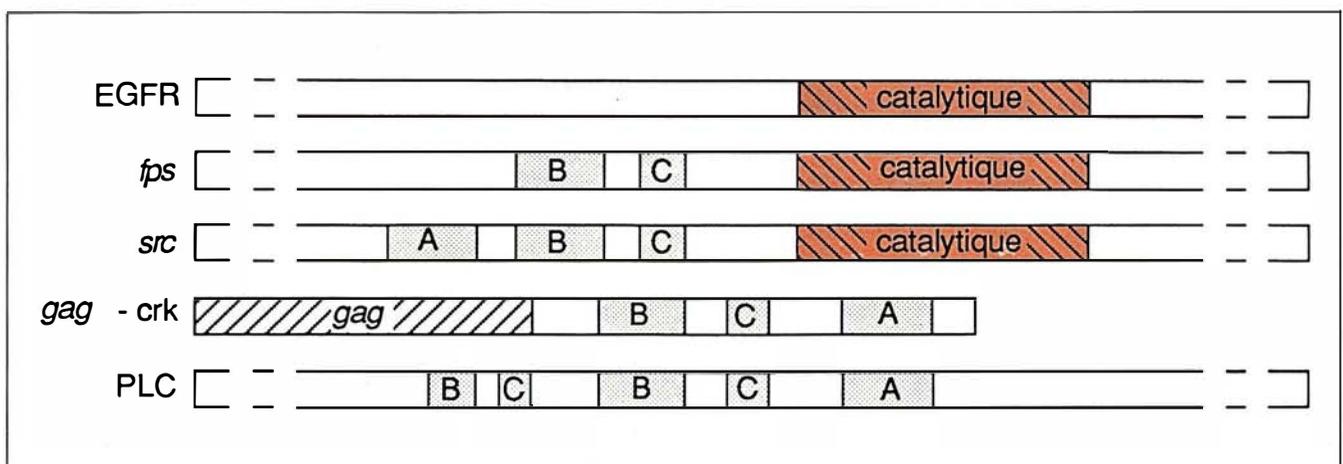


Figure 1. **Schéma des blocs d'homologie de séquence de plusieurs produits d'oncogènes et de la phospholipase C.** EGFR = récepteur du facteur de croissance EGF; *fps* et *src* = produits des oncogènes cytoplasmiques *fps* et *src*; *gag-crck* = produit du gène de fusion entre la séquence *gag* (codant pour une protéine du cœur viral) et la séquence de l'oncogène *crk* du rétrovirus CT 10; PLC = phospholipase C; Catalytique = domaine portant le site catalytique « tyrosine kinase » (rectangles rouges). Le domaine catalytique de la phospholipase C n'est pas connu. A, B et C = blocs d'acides aminés homologues entre les différentes molécules.