

## Des ITIM du lymphocyte aux intégrines de la plaquette : SHIP, une protéine à la croisée des chemins ?

Sylvie Giuriato  
Bernard Payraastre  
Marie-Pierre Gratacap  
Hugues Chap  
Christophe Erneux

L'inositol polyphosphate 5-phosphatase SHIP (*SH2 domain containing inositol polyphosphate 5-phosphatase*), est une phosphatase très particulière agissant sur un inositol tetrakisphosphate ou sur un phosphatidylinositol trisphosphate. Elle possède un domaine SH2 amino-terminal, des séquences riches en proline et deux motifs NPXY (Asn-Pro-X-Tyr) pouvant se lier, après phosphorylation, à des domaines PTB (*phosphotyrosine binding domain*). Le contrôle de ses fonctions par phosphorylation en fait une protéine de signalisation typique. On retrouve SHIP dans le système immunitaire, dans les mastocytes et les cellules B, et dans les plaquettes humaines. Dans les cellules B, SHIP est recrutée à la membrane par son domaine SH2 sur un motif ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibitor motif*) des récepteurs Fcγ RIIB, puis phosphorylée. Dans les plaquettes, la stimulation par la thrombine provoque une phosphorylation et une translocation de SHIP vers le cytosquelette suivant une cinétique identique, selon des mécanismes qui dépendent de l'agrégation et de l'engagement des intégrines.

### ADRESSES

S. Giuriato, M.P. Gratacap: *doctorants*. H. Chap: *professeur des universités, praticien hospitalier*; B. Payraastre: *chargé de recherche au Cnrs*. Inserm U. 326, Hôpital Purpan 31059 Toulouse, France. C. Erneux: *chargé de cours*. IRIBHN, Université libre de Bruxelles, Campus Erasme, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique.

L'inositol polyphosphate 5-phosphatase SHIP (*SH2 domain containing inositol polyphosphate 5-phosphatase*), dont l'ADNc a été récemment cloné dans plusieurs laboratoires (*m/s n° 12, vol. 12, p. 1417*), est connue depuis quelques années dans les cellules hématopoïétiques. Plusieurs équipes avaient montré que cette protéine de 145 kDa, phosphorylée sur tyrosine, pouvait s'associer à

la protéine adaptatrice Shc (laquelle participe à l'activation de Ras) en réponse à une stimulation par des cytokines comme l'interleukine-2, ou l'interleukine-3, ou encore après stimulation des récepteurs du M-CSF (*macrophage-colony stimulating factor*), de l'érythropoïétine ou à la suite de l'engagement des récepteurs antigéniques des cellules B et T [1]. Sa mise en évidence résultait souvent d'expériences de co-immunoprécipi-

tation au moyen d'anticorps dirigés contre Shc ou d'anticorps antiphosphotyrosine. La séquence de SHIP connue depuis 1996 (figure 1) a révélé la présence, à son extrémité aminoterminale, d'un domaine fonctionnel d'interaction protéique SH2 (*Src homology 2*) qui interagit avec un motif protéique contenant une tyrosine phosphorylée. L'extrémité carboxy-terminale comporte plusieurs séquences riches en proline et deux motifs NPXY (Asn-Pro-X-Tyr) pouvant se lier, après phosphorylation, à des domaines PTB (*phosphotyrosine binding domain*) qui reconnaissent les acides aminés en position aminotermine par rapport à une tyrosine phosphorylée [2]. Le domaine catalytique quant à lui, correspond à une phosphatase qui présente la particularité, *in vitro*, d'utiliser comme substrat, l'inositol (1,3,4,5) tetrakisphosphate (Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub>), un métabolite dérivé du second messager classique l'inositol (1,4,5) trisphosphate (Ins(1,4,5)P<sub>3</sub>) (mobilisateur de calcium), et/ou le phosphatidylinositol (3,4,5) trisphosphate (PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>), un second messager lipidique produit par la PI 3-kinase [3]. Ainsi SHIP semble avoir plusieurs cordes à son arc (figure 1): outre son rôle potentiel d'extinction des signaux inhérents à ses substrats, SHIP entraînerait la production de nouvelles molécules potentiellement

actives: inositol(1,3,4) trisphosphate (Ins(1,3,4)P<sub>3</sub>) et phosphatidylinositol(3,4) bisphosphate (PtdIns(3,4)P<sub>2</sub>) [3]. Enfin, cette protéine pourrait également, par ses domaines fonctionnels, servir d'adaptateur et de régulateur de l'assemblage de complexes essentiels à certaines voies de transmission du signal cellulaire (*m/s n° 12, vol. 12, p. 1417*). On retrouve SHIP, par exemple, associée à la tyrosine phosphatase SHP-2 dans un complexe protéique, dans les cellules hématopoïétiques stimulées par l'interleukine-3 [4, 5]. De manière plus spéculative, on a proposé pour SHIP un rôle de SHIP dans la prolifération, la différenciation cellulaire et l'apoptose [6, 7].

### Un rôle-clé de SHIP dans le système immunitaire

Le rôle de la protéine SHIP dans la transmission du signal a été essentiellement étudié dans les cellules B immunocompétentes; elle y est un élément essentiel de la régulation négative induite par les récepteurs FcγRIIB [8-10]. Des souris déficientes en FcγRIIB présentent des concentrations élevées d'immunoglobulines sériques ce qui entraîne une diminution du seuil d'activation des mastocytes et une prolifération accrue des cellules B [11]. En situation normale,

sous stimulation antigénique, les cellules B prolifèrent et sécrètent des IgG. Après formation de complexes avec l'antigène, ces IgG vont alors jouer un rôle fondamental dans le rétrocontrôle négatif des cellules B, conduisant à l'inhibition de leur prolifération et de la sécrétion d'anticorps [12]. Schématiquement, la première étape est déclenchée par le co-engagement du BCR (*B-cell receptor*) et du récepteur FcγRIIB par l'antigène et les IgG sécrétées, provoquant leur regroupement à la membrane. Un motif peptidique situé sur la partie cytoplasmique du récepteur FcγRIIB, dénommé ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*), est alors phosphorylé sur tyrosine, ce qui entraîne le recrutement de SHIP à la membrane par son domaine SH2 [8]. Notons qu'il existe plusieurs motifs ITIM qui peuvent être divisés en deux groupes suivant la nature de la phosphatase recrutée: soit les tyrosines phosphatases SHP-1 et SHP-2, soit SHIP [13]. *In vivo*, dans les mastocytes ou les cellules B, la seule association de SHIP à un récepteur a été montré avec le récepteur FcγRIIB [8, 14, 15]. Toutefois, dans les mastocytes, la transmission d'un signal négatif relayé par le récepteur FcγRIIB chez des souris déficientes en SHP-1 est comparable à celle observée chez des souris témoins, contrairement à ce qui est observé sur des cellules B isolées de ces mêmes souris *SHP-1*<sup>-/-</sup> [8, 16]. On suggère actuellement que dans une transmission de signaux négatifs, différents types cellulaires (cellules B, NK ou mastocytes) recrutent *in vivo* des enzymes effectrices distinctes, SHP-1 en lieu de SHIP [9, 17, 18]. Un modèle a été proposé afin de rendre compte du rôle potentiel de SHIP dans l'inhibition de la voie Ras après co-engagement du BCR et du récepteur FcγRIIB [10]: SHIP est tout d'abord recrutée à la membrane *via* le motif ITIM du récepteur Fc. SHIP est ensuite phosphorylée sur tyrosine par une kinase encore mal identifiée mais qui pourrait appartenir à la famille Src. Cette phosphorylation est importante pour l'association de SHIP à la protéine adaptatrice Shc. Dans les cellules B, les domaines SH2 de SHIP et de Grb2 se lieraient de façon compétitive à Shc phosphorylé, ce qui pré-

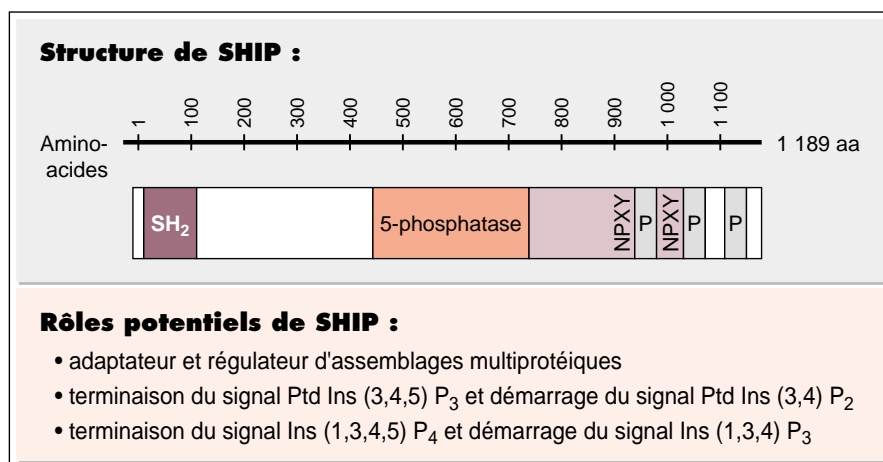


Figure 1. **Structure et rôles potentiels de SHIP.** À son extrémité aminotermine, on note un domaine fonctionnel d'interaction protéique SH2 (*Src homology 2*). L'extrémité carboxy-terminale comporte plusieurs séquences riches en proline (P) et deux motifs NPXY (Asn-Pro-X-Tyr) qui peuvent se lier, après phosphorylation, sur des domaines protéiques PTB. Le domaine catalytique correspond à une 5-phosphatase, active sur l'Ins (1,3,4,5) P<sub>4</sub> et le Ptd Ins (3,4,5) P<sub>3</sub>.

viendrait la stimulation de la voie Ras et, dès lors, l'activation et la prolifération des lymphocytes B [19]. Cependant, l'interaction entre Shc et SHIP pourrait impliquer alternativement le domaine PTB de Shc et les séquences phosphorylées NPXY de SHIP, comme suggéré dans les cellules T stimulées par des anticorps anti-TCR et anti-CD4 [20]. Dans ce cas également, l'association entre SHIP et Shc préviendrait, par encombrement stérique, la formation du complexe Shc/Grb2/Sos, aboutissant à une régulation négative de la voie Ras (figure 2).

Par ailleurs, dans les cellules B, le co-engagement du BCR et du récepteur FcγRIIB provoque une inhibition de l'influx calcique. Des données récentes soulignent l'importance de l'implication de la protéine SHIP dans cet effet « calcique » : des molécules chimériques contenant le domaine catalytique de SHIP et son domaine riche en proline en lieu et place du domaine cytoplasmique de FcγRIIB ont été exprimées dans une

lignée B de poulet (DT40) ; le co-engagement du BCR et de ces molécules provoque une inhibition de l'influx calcique [9]. Le domaine SH2 de SHIP est donc bien impliqué dans le recrutement de SHIP à la membrane. Cet effet est toutefois levé lorsque le domaine catalytique de SHIP est rendu inactif par mutagenèse de trois résidus essentiels, montrant ainsi l'importance de l'activité phosphatase (et donc du rôle potentiel de ses substrats Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub> et/ou PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>) dans le mécanisme inhibiteur qui contrôle l'influx calcique. On a montré, en outre, que dans des cellules B rendues déficientes en SHIP par recombinaison homologe, l'effet inhibiteur sur l'influx calcique est aboli [9].

La stimulation des cellules B conduit à l'activation de la phospholipase C responsable de la production de l'Ins(1,4,5)P<sub>3</sub>, un précurseur de l'Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub>, lui-même substrat de SHIP et, dans certains types cellulaires, impliqué dans l'influx calcique

[21]. Il est intéressant de souligner que cet inositol phosphate est aussi capable de se lier et d'activer *in vitro* une protéine de la famille GAP1 (*GTPase activating protein*) régulateur négatif de Ras [21]. Si bien qu'en théorie, SHIP pourrait, dans certaines conditions, régler négativement GAP et augmenter ainsi l'activité de Ras, mais cela reste à prouver expérimentalement. De plus, l'Ins(1,3,4)P<sub>3</sub> produit par SHIP pourrait jouer un rôle propre puisqu'il est à l'origine d'un métabolisme des inositol tetrakisphosphate et pentakisphosphate [22].

Le rôle de SHIP peut être également associé à son activité 5-phosphatase sur le PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>, bien que cela reste à prouver de façon claire. Dans les modèles acellulaires, le PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> est effectivement hydrolysé par SHIP [23, 24] et des données obtenues dans les ovocytes de xénope semblent indiquer qu'il en est de même *in vivo* [25]. Après stimulation du BCR, une PI 3-kinase est stimulée, conduisant à la production de PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> [26]. Il est donc concevable que SHIP dégrade ce second messager, capable de participer à l'activation de la PLC γ2 et donc au signal calcique dans les plaquettes. De plus, ce phosphoinositide n'est hydrolysé ni par les phospholipases C, ni par les inositol polyphosphate 3- et 4-phosphatases décrites à ce jour.

De façon générale et schématique, il existe dans les cellules B une dualité de fonction entre les motifs ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*), retrouvés sur les chaînes Igα et Igβ, et ITIM des récepteurs FcγRIIB : les premiers ont un rôle activateur sur la prolifération et la synthèse d'anticorps en interagissant spécifiquement avec des protéine-tyrosine kinases telles que pp72<sup>syk</sup>, les deuxièmes ont un rôle inhibiteur en se liant, entre autres, à SHIP [13]. Le récepteur FcεRI fait exception : ses chaînes β et γ possèdent un motif ITAM qui, sous sa forme phosphorylée sur tyrosine, est capable d'interagir avec SHIP comme démontré par la technique des triples hybrides dans la levure [27].

### SHIP dans les plaquettes sanguines humaines

SHIP est principalement synthétisée dans les lignées hématopoïétiques et, récemment, nous avons identifié

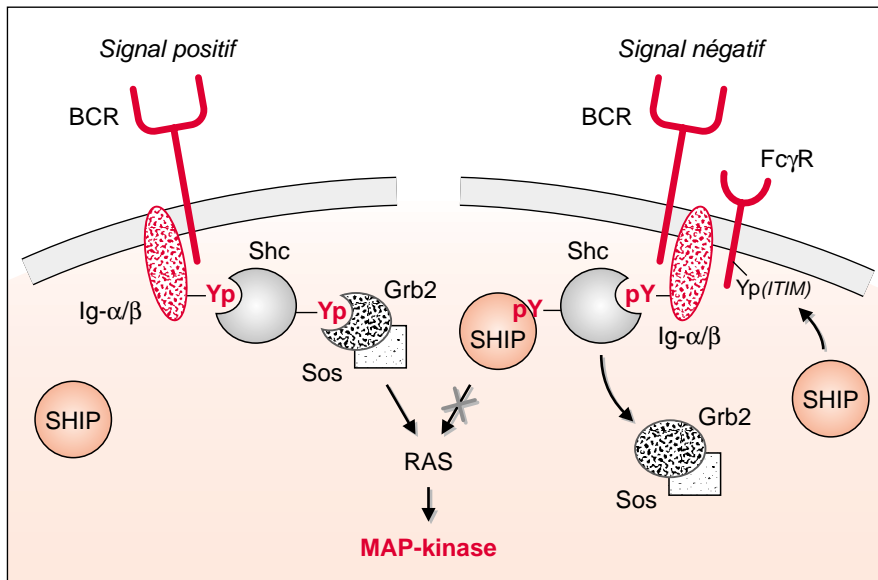
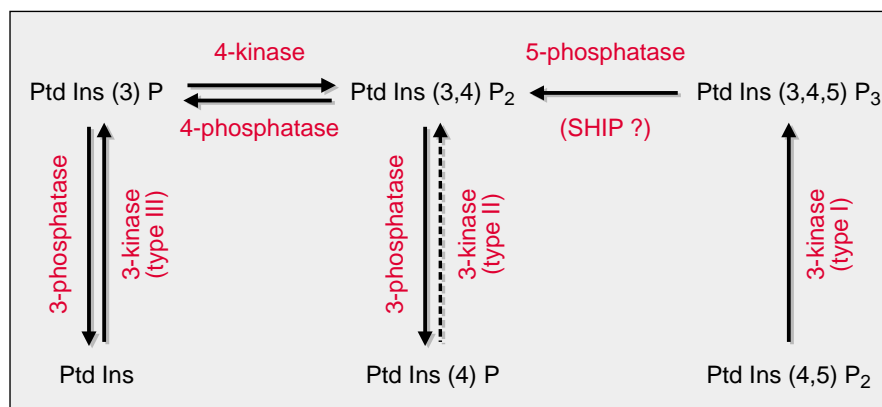


Figure 2. SHIP dans l'inhibition de la voie Ras/MAP-kinase lors de la régulation négative induite par les récepteurs FcγRIIB. (D'après [10].) Après co-engagement du BCR (récepteur de l'antigène des lymphocytes B) et du récepteur FcγRIIB, SHIP est recrutée à la membrane via le motif ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif) du récepteur Fc, puis elle est phosphorylée sur tyrosine et s'associe à la protéine adaptatrice Shc. Les domaines SH2 de SHIP et de Grb2 se lieraient de façon compétitive à Shc phosphorylé, ce qui préviendrait la stimulation de la voie Ras et, dès lors, l'activation et la prolifération des lymphocytes B. L'association entre SHIP et Shc préviendrait, par encombrement stérique, la formation du complexe Shc/Grb2/Sos, aboutissant à une régulation négative de la voie Ras.

cette protéine dans les plaquettes sanguines humaines sur la base de sa reconnaissance par un anticorps et par un dosage enzymatique [24]. De façon schématique et chronologique, lors de l'activation par un agoniste fort tel que la thrombine, on observe d'abord un changement de forme des plaquettes, la sécrétion, l'activation des intégrines et, enfin, l'agrégation. Lors d'une telle activation plaquettaire, on mesure une accumulation du PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> forte, prolongée et dépendante, pour une grande part, de l'engagement des intégrines et de l'agrégation [24]. Il faut ajouter que plusieurs résultats expérimentaux suggèrent l'existence de plusieurs voies de synthèse du PtdIns(3,4)P<sub>2</sub>, dont l'une impliquerait la déphosphorylation du PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> [28, 29]. La stimulation par la thrombine des plaquettes humaines provoque une phosphorylation accrue de SHIP sur tyrosine, laquelle atteint un maximum au bout de 5 minutes [24]. Cette phosphorylation s'accompagne de la translocation de SHIP vers le cytosquelette suivant une cinétique identique. Ces deux observations biochimiques sont entièrement dépendantes de l'agrégation et de l'engagement des intégrines. Les productions très rapides d'Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub> et d'Ins(1,3,4)P<sub>3</sub> décrites dans les plaquettes sont beaucoup plus précoces et ne sont pas liées à ces événements. En revanche, nous avons pu établir une corrélation temporelle entre la production de PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> et la relocalisation de la phosphatase SHIP phosphorylée sur tyrosine en réponse à la thrombine. Cependant, il ne s'agit là que d'une corrélation et il est difficile d'estimer l'impact réel de SHIP dans la production de PtdIns(3,4)P<sub>2</sub>. Comme indiqué dans la *figure 3*, rappelons que le PtdIns(3,4)P<sub>2</sub>, second messager lipidique qui joue un rôle important dans l'activation du protooncogène Akt (*m/s n° 4, vol. 13, p. 608*), peut provenir, soit (1) de la déphosphorylation du PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> par une 5-phosphatase, voie qui existe dans les plaquettes [28] et le neutrophile [29]; soit (2) de la phosphorylation du PtdIns(3)P par une 4-kinase décrite dans les plaquettes [28]; soit (3) de la phosphorylation du PtdIns(4)P par une 3-kinase, éventuellement de classe II [30]. Très



**Figure 3. Les voies de synthèse du PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> dans les plaquettes.** Les polyphospho-inositides, produits des PI 3-kinases, peuvent interagir spécifiquement avec des modules protéiques (SH2, PH...) et permettre la localisation membranaire, indispensable à leur activation, de certaines enzymes-clés de la transmission du signal: BTK (Bruton tyrosine kinase), PLC $\gamma$  (phospholipase C $\gamma$ ), PDK (phosphoinositide dependent protein kinase), Akt. La plaquette représente un modèle intéressant pour l'étude des diverses voies de synthèse de ces phosphoinositides et a contribué à montrer la complexité de ce métabolisme. Les flèches pleines représentent les voies établies, la flèche en pointillés une voie de synthèse probable mais pas encore démontrée.

récemment, l'équipe de Rittenhouse (Philadelphie, PA, USA) a montré que l'activation directe de l'intégrine  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 par un anticorps appelé LIBS (*ligand-induced binding site*), en présence de fibrinogène, entraînait la production de PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> sans production de PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>. Cette voie mobilise une 4-kinase agissant sur le PtdIns(3)P et conduit à l'activation de la protéine-kinase B/Akt [31], dont la fonction dans les plaquettes reste inconnue à ce jour. Il est donc clair que plusieurs mécanismes peuvent conduire à la formation de ce lipide dans les plaquettes (*figure 3*), SHIP n'étant que l'un des potentiels intervenants. De plus, d'autres PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> 5-phosphatases ont été identifiées [28]. Quoi qu'il en soit, les données obtenues dans les plaquettes indiquent que la phosphorylation sur tyrosine de SHIP est contrôlée par les intégrines. L'identification de la kinase responsable de cette phosphorylation devrait aider à mieux cerner ce mécanisme. Il est intéressant d'ajouter qu'en stimulant les plaquettes par regroupement des récepteurs Fc $\gamma$ RIIA (seuls récepteurs Fc dans ce modèle cellulaire) qui, comme les récepteurs Fc $\epsilon$ RI, impliquent un motif ITAM, la phosphorylation sur tyrosine de SHIP est toujours dépendante de l'agrégation et de l'engagement des intégrines. En

effet, dans des conditions dans lesquelles les motifs ITAM des récepteurs Fc $\gamma$ RIIA sont pleinement phosphorylés mais où l'agrégation est empêchée, SHIP n'est pas phosphorylée sur tyrosine (M.P. G. et S. G., observations personnelles). Ces résultats suggèrent que l'interaction de SHIP avec le motif ITAM (décrite pour Fc $\epsilon$ RI) est effectivement une exception, échappant au paradigme ITAM-transmission de signaux positifs/ITIM-transmission de signaux négatifs montré dans les cellules du système immunitaire.

Il semble donc que, dans le modèle plaquettaire, la voie des intégrines soit majeure pour accroître la phosphorylation de SHIP sur tyrosine. Cependant, il faut souligner que dans les plaquettes, la phosphorylation de SHIP n'affecte pas son activité enzymatique, mais pourrait plutôt influencer une étape essentielle qui est sa localisation. Il a été montré récemment que l'engagement des intégrines entraîne un rétrocontrôle négatif de la voie des MAP-kinases dans les plaquettes [32]. Il n'est donc pas exclu que SHIP, dont la phosphorylation sur tyrosine dépend des intégrines, puisse jouer un rôle dans ce contrôle « négatif », comme proposé dans les cellules B.

Si l'on tente de faire un parallèle entre les résultats obtenus dans les

plaquettes et ceux obtenus dans les lymphocytes B on constate que, dans les deux cas, les signaux inhérents aux intégrines et à la réorganisation du cytosquelette d'actine sont des événements importants pour la formation de complexes multi-enzymatiques à l'interface membrane/cytosol. Il est intéressant de noter que l'activation du BCR et l'engagement des intégrines  $\beta 1$  module, dans les cellules B, l'organisation du cytosquelette et certaines voies de transmission du signal impliquant la phosphorylation de plusieurs protéines de relais [33]. Une analogie partielle pourrait donc exister entre ces deux modèles, notamment dans le recrutement de SHIP.

En conclusion, si SHIP apparaît comme une protéine-clé de la transmission de signaux négatifs dans les cellules B, ses cibles et son mécanisme d'action moléculaire restent encore imprécis. Selon le modèle et le type de stimulation considéré, SHIP agit vraisemblablement de façon multiple, comme cela a été évoqué pour plusieurs autres protéines impliquées dans la transmission du signal cellulaire et possédant à la fois des domaines fonctionnels et une activité enzymatique. Le fait que cette phosphatase possède au moins quatre domaines fonctionnels responsables d'interactions protéiques et puisse agir sur deux molécules considérées aujourd'hui comme des second messagers, l'un soluble (l'Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub>), l'autre lipidique (le PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>) complique considérablement l'étude de son mécanisme d'action. De plus, d'autres 5-phosphatases peuvent agir sur les mêmes substrats et il faut ajouter que des formes tronquées de SHIP, issues d'épissages alternatifs, existent dans certaines cellules [34]. Enfin, Pesesse *et al.* viennent de cloner l'ADNc d'une autre 5-phosphatase apparentée à SHIP appelée SHIP-2 [35].

Considérant l'importance de SHIP dans le domaine de l'immunologie, gageons qu'une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action verra le jour dans les années à venir ■

#### Remerciements

Sylvie Giuriato est financée par un contrat CEE BIOMED 2(PL962609). Nous voudrions remercier Catherine Bruyns et Éric Huraillé pour de nombreuses discussions.

#### RÉFÉRENCES

- Damen JE, Liu L, Rosten P, Humphries RK, Jefferson AB, Majerus PW, Krystal G. The 145-kDa protein induced to associate with Shc by multiple cytokines is an inositol tetraphosphate and phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate 5-phosphatase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:1689-93.
- Borg J, Fournier E, Birnbaum D, Margolis B, PTB, un domaine d'interaction protéine-protéine important dans le jeu de dominos de la transduction du signal. *Med Sci* 1997; 13: 647-56.
- Toker A, Cantley LC. Signalling through the lipid products of phosphoinositide 3-OH kinase. *Nature* 1997; 387: 673-6.
- Liu L, Damen JE, Ware MD, Krystal G. Interleukin-3 induces the association of the inositol 5-phosphatase SHIP with SHP-2. *J Biol Chem* 1997; 272: 10998-1001.
- Sattler M, Salgia R, Shrikhande G, Verma S, Choi JL, Rohrschneider L, Griffin JD. The phosphatidylinositol polyphosphate 5-phosphatase SHIP and the tyrosine phosphatase SHP-2 form a complex in hematopoietic cells which can be regulated by BCR/ABL and growth factors. *Oncogene* 1997; 15: 2379-84.
- Lioubin MN, Algate PA, Tsai S, Calberg K, Aebersold R, Rohrschneider L. p150<sup>SHIP</sup>, a signal transduction molecule with inositol polyphosphate-5-phosphatase activity. *Genes Dev* 1996; 10: 1084-95.
- Liu L, Damen JE, Hughes MR, Babic I, Jirik F, Krystal G. The Src domain of SH2-containing inositol phosphatase SHIP is essential for tyrosine phosphorylation, its association with Shc, and its induction of apoptosis. *J Biol Chem* 1997; 272: 8983-8.
- Ono M, Bolland S, Tempst P, Ravetch JV. Role of the inositol phosphatase Ship in negative regulation of the immune system by the receptor Fc $\gamma$ RIIB. *Nature* 1996; 383: 263-6.
- Ono M, Okada H, Bolland S, Yanagi S, Kurosaki T, Ravetch J.V. Deletion of SHIP or SHP-1 reveals two distinct pathways for inhibitory signaling. *Cell* 1997; 90: 293-301.
- Tridandapani S, Kelley T, Cooney D, Pradhan M, Coggeshall KN. Negative signaling in B cells: SHIP Grbs Shc. *Immunol Today* 1997; 18: 424-7.
- Takai T, Ono M, Hikida M, Ohmori K, Ravetch JV. Augmented humoral and anaphylactic responses in Fc $\gamma$ RIIB-deficient mice. *Nature* 1996; 379: 346-9.
- Unkeless JC, Jin J. Inhibitory receptors, ITIM sequences and phosphatases. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 338-43.
- Olivero S, Bléry M, Vivier E. Régulation de l'activité cellulaire par les phosphatases. *Med Sci* 1998; 14: 262-8.
- Cambier JC. Inhibitory receptors abound? *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5993-5.
- Fong DC, Malbec O, Arock M, Cambier JC, Fridman WH, Daëron M. Selective *in vivo* recruitment of the phosphatidylinositol phosphatase SHIP by phosphorylated Fc $\gamma$ RIIB during negative regulation of IgE-dependent mast cell activation. *Immunol Lett* 1996; 54: 83-91.
- D'Ambrosio D, Hippen KL, Minskoff SA, Mellman I, Pani G, Siminovitch KA, Cambier JC. Recruitment and activation of PTP1C in negative regulation of antigen receptor signaling by Fc $\gamma$ RIIB. *Science* 1995; 268: 293-7.
- Vély F, Olivero S, Olcese L, Moretta A, Damen JE, Liu L, Krystal G, Cambier JC, Daëron M, Vivier E. Differential association of phosphatases with hematopoietic coreceptors bearing immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs. *Eur J Immunol* 1997; 27: 1994-2000.
- Sharenberg AM, Kinet JP. The emerging field of receptor mediated inhibitory signaling: SHP ou SHIP? *Cell* 1996; 87: 961-4.
- Tridandapani S, Chacko GW, Van Brocklyn JR, Coggeshall KM. Negative signaling in B cells causes reduced Ras activity by reducing Shc-Grb2 interactions. *J Immunol* 1997; 158: 1125-32.
- Lamkin TD, Walk SF, Liu L, Damen JE, Krystal G, Ravichandran KS. Shc interaction with Src Homology 2 domain containing inositol phosphatase (SHIP) *in vivo* requires the Shc-Phosphotyrosine Binding Domain and two specific phosphotyrosines on SHIP. *J Biol Chem* 1997; 272: 10396-401.
- Cullen PJ, Loosnit-Huselbee J, Dawson AP, Irvine RF. Inositol 1,3,4,5-tetrakisphosphate and Ca<sup>2+</sup> homeostasis: the role of GAP1<sup>IP4BP</sup>. *Biochem Soc Transactions* 1997; 25: 991-6.
- Menniti FS, Oliver KG, Putney JW, Shears SB. Inositol phosphates and cell signaling: new views of InsP<sup>5</sup> and InsP<sup>6</sup>. *Trends Biochem Sci* 1993; 18: 53-6.
- Drayer LA, Pesesse X, De Smedt F, Woscholski R, Parker P, Erneux C. Cloning and expression of a human placenta inositol 1,3,4,5-tetrakisphosphate and phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate 5-phosphatase. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225: 243-9.
- Giuriato S, Payrastré B, Drayer LA, Plantavid M, Woscholski R, Parker P, Erneux C, Chap H. Tyrosine phosphorylation and relocation of SHIP are integrin-mediated in thrombin-stimulated human blood platelets. *J Biol Chem* 1997; 272: 26857-63.
- Deuter-Reinhard M, Apell G, Pot D, Klippel A, Williams LT, Kavanaugh MW. SIP/SHIP inhibits *Xenopus* oocyte maturation induced by insulin and phosphatidylinositol 3-kinase. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 2559-65.
- De Franco AL. Transmembrane signaling by antigen receptors of B and T lymphocytes. *Curr Opin Cell Biol* 1995; 7: 163-75.

## RÉFÉRENCES

27. Osborne MA, Zenner G, Lubinus M, Zhang X, Songyang Z, Cantley LC, Majerus P, Burn P, Kochan JP. The inositol 5'-phosphatase SHIP binds to immunoreceptor signaling motifs and responds to high affinity IgE receptor aggregation. *J Biol Chem* 1996; 271: 29271-8.

28. Rittenhouse SE. Phosphoinositide 3-kinase activation and platelet function. *Blood* 1996; 88: 4401-14.

29. Stephens LR, Hughes KT, Irvine RF. Pathway of phosphatidylinositol(3,4,5)-trisphosphate synthesis in activated neutrophils. *Nature* 1991; 351: 33-39.

30. Vanhaesebroeck B, Leever SJ, Panayotou G, Waterfield MD. Phosphoinositide 3-kinases: a conserved family of signal transducers. *Trends Biochem Sci* 1997; 22: 267-72.

31. Banfic H, Tang X, Batty IH, Downes PC, Chen C, Rittenhouse SE. A novel integrin-activated pathway forms PKB/Akt-stimulatory phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate via phosphatidylinositol 3-phosphate in platelets. *J Biol Chem* 1998; 273: 13-6.

32. Nadal F, Lévy-Toledano S, Grelac F, Caen JP, Rosa JP, Bryckaert M. Negative regulation of mitogen-activated protein kinase activation by integrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$  in platelets. *J Biol Chem* 1997; 272: 22381-4.

33. Manié SN, Beck AR, Astier A, Law SF, Canty T, Hirai H, Druker BJ, Avraham H, Haghayeghi N, Sattler M, Salsgia R, Griffin JD, Golemis EA, Freedman AS. Involvement of p130<sup>Cas</sup> and p105<sup>HEFL</sup>, a novel Cas-like docking protein, in a cytoskeleton-dependent signaling pathway initiated by ligation of integrin or antigen receptor on human B cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 4230-6.

34. Geier SJ, Algate PA, Carlberg K, Flowers D, Friedman C, Trask B, Rohrschneider LR. The human SHIP gene is differentially expressed in cell lineages of the bone marrow and blood. *Blood*. 1997; 89: 1876-85.

35. Pesesse X, Deleu S, De Smedt F, Drayer L, Erneux C. Identification of a second SH2-domain-containing protein closely related to the phosphatidylinositol polyphosphate 5-phosphatase SHIP. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 239: 697-700.

## TIRÉS À PART

C. Erneux.

## Summary

### From the ITIM of lymphocyte to the platelet integrins: SHIP, a protein crossing multiple roads?

The SH2 domain-containing inositol 5-phosphatase, SHIP, known to dephosphorylate inositol (1,3,4,5)-tetrakisphosphate and phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate has been shown to be expressed in a variety of hemopoietic cells. Stimulation of antigen receptors on lymphocytes can result in either positive or negative signaling, resulting in activation or inhibitory responses. The ITIM is a conserved intracytoplasmic motif widely used for negative signaling. Negative signaling in B cells is initiated by co-crosslinking of the antigen receptor and the Fc $\gamma$ RIIB receptor, resulting in cessation of B-cell signaling events and, in turn, inhibition of B-cell proliferation. In negative signaling of B cells, SHIP has been shown to be recruited to Fc $\gamma$ RIIB resulting in an inhibition of calcium influx. SHIP also associates with Shc, thereby linking Fc $\gamma$ RIIB to the Ras pathway. SHIP has been shown to be present in human platelets and may be involved in platelet activation evoked by thrombin. Thrombin stimulation induces a tyrosine phosphorylation of SHIP, this effect being both aggregation- and integrin engagement-dependent. Phosphorylated SHIP has also been shown to be relocated to the actin cytoskeleton upon activation again in an integrin engagement-dependent manner. The striking correlation between phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate production, the tyrosine phosphorylation of SHIP and its relocation upon thrombin stimulation suggest a role for SHIP in the aggregation-dependent accumulation of this important phosphoinositide.

## Note ajoutée aux épreuves

En cours d'édition, un article du groupe de J.P. Kinet souligne le rôle joué par SHIP au travers de son activité PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> 5-phosphatase dans une voie inhibitrice des cellules B (*EMBO J* 1998; 17: 1961-72).

## Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire Colloque du groupe thématique Phosphorylation des protéines

Arcachon  
21-23 septembre 1998

Le colloque couvrira les différents aspects de l'étude des protéine-kinases et des phosphoprotéines phosphatases.

### THÈMES ABORDÉS

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Signalisation        | <input type="checkbox"/> Interactions cellulaires |
| <input type="checkbox"/> Différenciation      | <input type="checkbox"/> Trafic intracellulaire   |
| <input type="checkbox"/> Prolifération        | <input type="checkbox"/> Études structurales      |
| <input type="checkbox"/> Dynamique cellulaire | <input type="checkbox"/> Etc.                     |

Les présentations auront lieu sous la forme de communications orales brèves ou d'affiches. La participation de jeunes chercheurs est vivement encouragée.

### INSCRIPTIONS ET INFORMATIONS

Renseignements  
auprès du Pr Bernard Ducommun  
IPBS - Cnrs,  
205, route de Narbonne  
31077 Toulouse Cedex, France  
Tél. : 05 61 17 59 31  
Fax : 05 61 17 59 05

sfbm98@ipbs.fr  
L'accès à Arcachon est simple :  
gare SNCF-TGV  
à proximité du palais des congrès,  
aéroport de Bordeaux-Mérignac à 30 mn.

### COMITÉ D'ORGANISATION

Pr Bernard DUCOMMUN (Toulouse),  
Dr Michèle CAIZERGUES-FERRER  
(Toulouse)  
Dr Michel VERON (Paris)