

rGrb14, premier inhibiteur endogène de l'insuline

Les maladies métaboliques telles que le diabète de type II et l'obésité sont associées à des altérations de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles. Les premières étapes de l'action de l'hormone après la liaison à son récepteur membranaire consistent en la stimulation de l'activité tyrosine kinase portée par ce récepteur, l'autophosphorylation du récepteur, puis la phosphorylation sur des résidus tyrosine des protéines IRS et Shc [1]. Cependant, l'activation de ces protéines est impliquée également dans la transduction intracellulaire de nombreux signaux, émis entre autres par les facteurs de croissance et les cytokines. En recherchant des effecteurs plus spécifiques de l'action de l'insuline, nous avons cloné l'ADNc d'une nouvelle protéine, rGrb14, par la méthode du double-hybride dans la levure. rGrb14 a été isolée sur le critère de sa liaison au récepteur de l'insuline phosphorylé [2]. Nous avons démontré par ailleurs que l'insuline stimule *in vivo* dans le foie de rat l'association des protéines endogènes, rGrb14 et le récepteur de l'hormone. De plus, rGrb14 est exprimée spécifiquement dans les tissus cibles de l'insuline. Cela suggère que rGrb14 est un nouvel effecteur physiologique de l'insuline. La surexpression de rGrb14 dans une lignée fibroblastique montre que rGrb14 est un inhibiteur des effets de l'insuline sur la synthèse d'ADN et la synthèse de glycogène [2]. rGrb14 est la seule protéine connue à ce jour qui se lie exclusivement sur le domaine catalytique du récepteur de l'insuline. Cette liaison se fait par l'intermédiaire d'un nouveau domaine d'interaction protéique, le PIR (pour *phosphorylated insulin receptor interacting region*). Le rôle physiologique de rGrb14 serait donc de

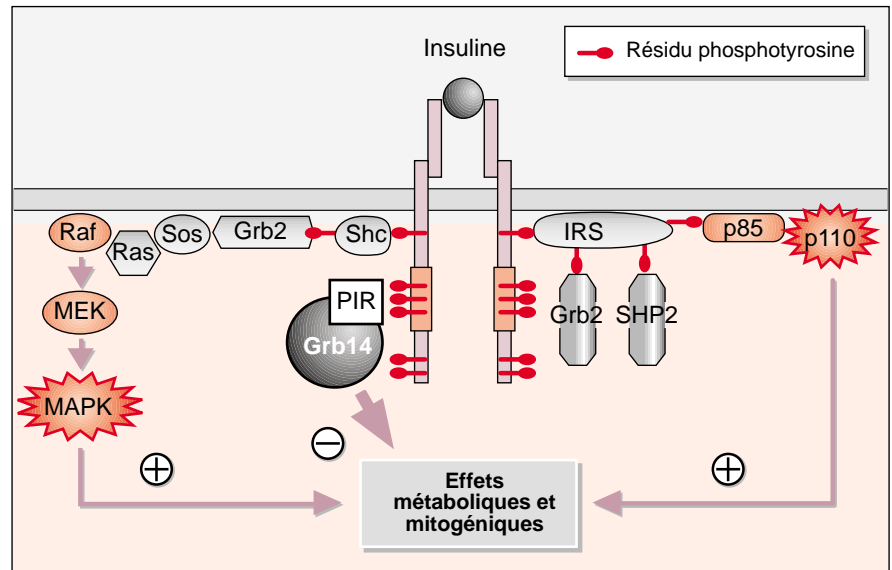


Figure 1. **Représentation schématique du rôle de rGrb14.** La liaison de l'insuline à la sous-unité a du récepteur stimule l'activité tyrosine kinase intrinsèque de la sous-unité b, ce qui provoque une autophosphorylation du récepteur ainsi que la phosphorylation sur des résidus tyrosine des IRS et de Shc. Ces substrats interagissent alors avec des effecteurs intracellulaires possédant des domaines SH2. Les protéines IRS se lient à la Ptd Ins 3 kinase, impliquée dans les effets de croissance de l'insuline et dans le transport du glucose. Les protéines IRS et Shc peuvent recruter Grb2/Sos, activant ainsi la cascade de kinases Raf/MEK/MAPK responsable de la croissance cellulaire et de la synthèse de glycogène. En présence d'insuline, rGrb14 se lie sur le récepteur de l'insuline, et inhibe la phosphorylation d'IRS-1, la synthèse d'ADN et la synthèse de glycogène.

contrôler négativement la transmission intracellulaire du signal de l'insuline. C'est le premier régulateur endogène des actions de l'insuline décrit à ce jour. L'implication de cette nouvelle protéine dans les états d'insulinorésistance reste à élucider.

A.F.B.

1. Roques M, Pinget M. Les voies de signalisation de l'insuline. *Med Sci* 1996; 12: 1247-52.
2. Kasus-Jacobi A, Perdereau D, Auzan C, Clauser E, Van Obberghen E, Mauvais-Jarvis F, Girard J, Burnol AF. Identification of the rat adapter Grb14 as an inhibitor of insulin actions. *J Biol Chem* 1998; 273: 26026-35.

14-20 novembre 1999
2^e Conférence Internationale
de Virologie
et de Microbiologie (CIVm2)
Yaoundé - Cameroun

Contact : Pr Njayou Mounjohou
Président du Comité d'Organisation
B.P. 2001, Messa, Yaoundé, Cameroun

Tél. : (237) 21 43 10
Fax : (237) 21 43 10
(237) 23 27 09

E-mail : ebola@camnet.cm

Langues de la conférence :
Français et Anglais
(Traduction simultanée disponible)