

Pourquoi la protéine phosphatase 2A est si utile aux virus et aux parasites...

Chaque cellule s'adapte aux variations de l'environnement en modulant l'activité de certaines protéines, en particulier leur état de phosphorylation. La phosphorylation d'une protéine dépend de l'action antagoniste des protéine-kinases qui la phosphorylent et des protéine phosphatases qui la déphosphorylent. Kinases et phosphatases catalysent principalement la phosphorylation/déphosphorylation des résidus tyrosine et sérine/thréonine de leurs substrats protéiques. Alors que la phosphorylation des protéines sur les résidus tyrosine est une étape essentielle de la transmission du signal induit par la fixation d'un facteur de croissance sur son récepteur, la phosphorylation sur les résidus sérine/thréonine est principalement impliquée dans la signalisation intracellulaire.

Les phosphatases ciblant les résidus sérine/thréonine ont été classées en deux groupes principaux en fonction de la spécificité de leurs substrats et de leur sensibilité à certains inhibiteurs. Le type 2 a lui-même été divisé en plusieurs sous-groupes comprenant la phosphatase 2A (PP2A), la phosphatase 2B (PP2B), ou calcineurine (*m/s* 1991, n° 8, p. 878-9), dont l'activité est réglée par le calcium, et la phosphatase de type 2C (PP2C) qui représente une famille de phosphatases dont l'activité est réglée par le magnésium [1].

Les phosphatases de type 2A sont des enzymes potentiellement très actives. Leur activité est sous le contrôle de différents mécanismes, dont des modifications post-traductionnelles (phosphorylations, carboxy-méthylations), l'association avec diverses sous-unités régulatrices et des interactions avec d'autres protéines. Responsables de la déphosphorylation *in vitro* de nombreux substrats, les PP2A ont été très conservées au cours de l'évolution, et sont potentiellement

impliquées dans la régulation de nombreux processus biologiques. Elles ont fait l'objet de très nombreux travaux depuis une décennie, ce qui permet aujourd'hui de mieux appréhender leurs fonctions.

Cet article résume nos connaissances sur la structure biochimique et la fonction des enzymes de la famille PP2A, et nous discuterons leur intérêt pour la biologie de deux grands types d'agents pathogènes, les virus et les parasites.

Que sont les holoenzymes PP2A ?

Plusieurs holoenzymes différentes constituent la famille des PP2A (*figure 1*). La structure de base (appelée le *core*) est dimérique et composée d'une sous-unité catalytique de 35 kDa (appelée C) associée à une sous-unité structurale (initialement appelée régulatrice) de 65 kDa (appelée A). La sous-unité A est formée de 15 motifs répétés dont la séquence de 38 à 40 acides aminés est

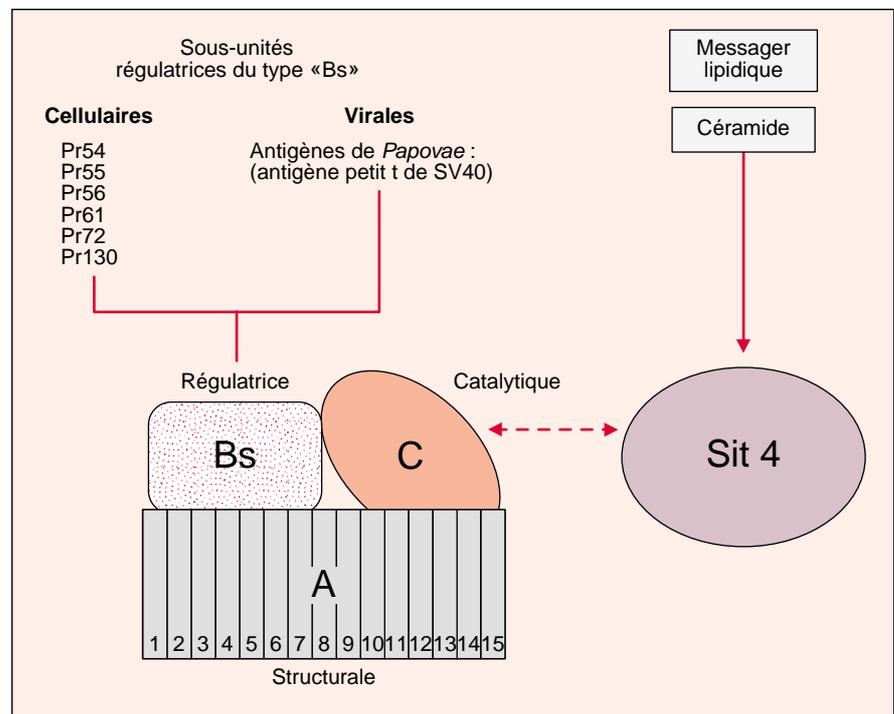


Figure 1. **Les holoenzymes de PP2A.** La sous-unité catalytique C est liée de façon constitutive à la sous-unité structurale A ou PR65 (PR : putative regulatory). L'hétérodimère AC peut se lier aux diverses sous-unités régulatrices de type B (Bs). Les sous-unités de type B, en engendrant de nombreux holoenzymes, représentent sans doute l'élément majeur de la régulation de l'activité de type 2A. Cependant, les modifications post-traductionnelles (phosphorylation/méthylation), et les interactions de certaines PP2A avec plusieurs protéines cellulaires ou virales sont d'autres éléments de régulation importants. Par ailleurs, l'existence dans la levure d'une (CAPP/SIT4) de type 2A sensible à l'action de seconds messagers lipidiques comme les céramides renforce le rôle central de la famille PP2A dans la signalisation.

partiellement conservée. Certains de ces motifs peuvent interagir avec d'autres molécules comme la sous-unité catalytique C, mais aussi avec les diverses protéines formant le groupe de sous-unités régulatrices appelées les «Bs» [2]. Ces motifs de la sous-unité A se lient aussi aux antigènes de *papovae*, qui peuvent être considérés comme des «Bs» viraux. Les sous-unités A et C sont exprimées de manière constitutive alors que les sous-unités «Bs» sont inductibles. Certaines sous-unités «Bs» sont également impliquées dans la localisation subcellulaire de l'enzyme. Hormis la nature des sous-unités régulatrices de type B présentes dans une holoenzyme, des modifications post-traductionnelles des sous-unités catalytiques, telles que leur phosphorylation [3] et leur méthylation, peuvent aussi moduler l'activité des PP2A dans la cellule [4]. Les messagers lipidiques de la famille des céramides ont été décrits comme des activateurs d'une forme trimérique de PP2A, nommée CAPP (*ceramide activated protein phosphatase*) [5]. Cette holoenzyme a été caractérisée dans la levure *S. Cerevisiae*; elle est composée d'une sous-unité catalytique (appelée SIT4) partiellement homologue à C, qui s'associe à deux sous-unités régulatrices nommées CDC55 (homologue de la sous-unité B) et TPD3 (homologue de la sous-unité A) (*figure 1*).

De nombreuses protéines interagissent avec PP2A et modifient son activité (*Tableau I*). Deux inhibiteurs thermostables, appelés inhibiteurs I-1^{PP2A} et I-2^{PP2A}, ont été caractérisés biochimiquement [6], mais leur rôle biologique précis reste à établir. Il est important de souligner qu'outre leur activité de sérine/thréonine phosphatase, toutes les PP2A possèdent dans les conditions basales une faible activité tyrosine phosphatase. Cependant, cette activité peut être stimulée spécifiquement par la protéine régulatrice PTPA [7]. Par ailleurs, des études récentes révèlent que PP2A peut directement s'associer et interagir avec certaines kinases, qui règlent son activité: il peut s'agir des deux sous-unités catalytiques de la protéine caséine kinase 2 (CK2), la sous-unité CK2 α et la sous-unité

CK2 α' . CK2 α stimule [8] – et CK2 α' inhibe [9] – l'activité de PP2A. PP2A peut aussi s'associer à la *calmodulin-dependent protein kinase IV* (CaMKIV) [10], la p70 S6-kinase (*m/s 2000*, n° 1, 113) et les kinases PAK1/PAK3 [11]. La protéine Tap 42 (*two A phosphatase associated protein*), ou son équivalent murin, la protéine $\alpha 4$, peut s'associer avec la sous-unité catalytique de PP2A ou avec SIT 4 pour stimuler l'activité phosphatase; dans ce cas précis, PP2A peut donc aussi interférer avec la signalisation mitogénique inhibée par la rapamycine [12]. Au total, le système PP2A est clairement soumis à une régulation étonnement variée et complexe qu'explique l'hétérogénéité des sous-unités régulatrices de type B.

PP2A: une cible pour les virus

Plusieurs stratégies impliquant PP2A ont été adoptées par différents virus pour faciliter leur réplication et leur survie dans la cellule hôte. Schématiquement, on peut dégager trois types de mécanismes.

– La particule virale peut incorporer des molécules d'origine cellulaire. Par exemple, la particule virale du cytomégalovirus humain transporte une forme trimérique de PP2A, peut-être responsable de la diminution de phosphorylation des protéines cellu-

lares qui survient immédiatement après l'infection [13]. Une particule virale peut aussi agir de façon indirecte en incorporant un élément d'une voie de régulation contrôlée par PP2A; par exemple, le *parainfluenza virus* incorpore dans sa particule virale la protéine PKC ζ , protéine d'origine cellulaire sous le contrôle PP2A. Ce détournement lui permet de perturber la phosphorylation des protéines de son hôte et de faciliter sa propre réplication [14].

– Un deuxième mécanisme met en jeu la synthèse, par les virus, de protéines interagissant avec PP2A. Certains virus à ADN ayant un pouvoir transformant, comme les *papovae* ou les adénovirus, ou certains rétrovirus comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) codent pour des protéines qui, bien que structurellement différentes des sous-unités régulatrices cellulaires, interagissent avec certains holoenzymes de leur hôte et en modifient l'activité phosphatase. Par exemple, la protéine adénovirale E4orf4 peut se lier à la forme trimérique de PP2A, ce qui entraîne la répression transcriptionnelle de *Jun B* dans la cellule infectée. L'interaction E4orf4/PP2A induit l'apoptose des cellules transformées [15]. La protéine Vpr du virus VIH-1, une des protéines dites «accessoires» de ce virus qui est pré-

| Tableau I | | |
|---|---|------------|
| EFFETS BIOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES DES PROTÉINES CELLULAIRES SUR PP2A | | |
| Protéines cellulaires | Effets biologiques ou biochimiques proposés | Références |
| Protéine-kinase | | |
| CK2 α /CK2 α' | Régler l'activité de MEK | [8, 9] |
| CaM kinase IV | ? | [10] |
| p70 S6kinase | ? | [11] |
| Pak1/Pak3 | ? | [11] |
| Autres | | |
| I-1 et I-2 PP2A | Inhibiteurs thermostables | [6] |
| Tap42 $\alpha 4$ | Signalisation Tor | [12] |
| PTPA | Activité tyrosine phosphatase | [7] |
| Protéines virales | | |
| E4orf4 (Adénovirus) | Transcription | [15] |
| Vpr (HIV-1) | Réplication virale/cycle cellulaire/transcription | [16] |

sente dans la particule virale, interagit avec une holoenzyme trimérique et stimule l'activité phosphatase de PP2A [16]. Par ailleurs, Vpr interfère avec l'activation de la kinase p34cdc2, ce qui peut induire l'arrêt du cycle cellulaire en G2. Le blocage des cellules en phase G2 est levé par l'ajout d'acide okadaïque (AO), un inhibiteur des sérine/thréonine phosphatases de type 1 et de type 2A. Finalement, certains virus peuvent coder pour des protéines qui se substituent à la troisième sous-unité de type B et interagissent directement avec le *core* A-C, interactions qui facilitent la réplication virale et la transformation cellulaire. La protéine transformante « moyen T » du virus du polyome et les antigènes petit t des virus du polyome ou SV40 agissent ainsi. Il est important de souligner que les antigènes de *papovae* virus sont des outils moléculaires puissants qui ont permis de mieux analyser le rôle biologique de PP2A. En particulier, l'utilisation de l'antigène petit t de SV40, un inhibiteur

spécifique de PP2A, nous a permis de démontrer que PP2A régle la prolifération cellulaire *via* une nouvelle cascade de phosphorylations impliquant la PI3-kinase, la PKC ζ (identifiée comme une MEK-kinase), la protéine MEK et les MAP-kinases de type Erk [17]. Ces résultats conduisent à proposer le modèle de régulation illustré sur la *figure 2*.

– Enfin, troisième mécanisme, les phosphatases PP2A interviennent dans la régulation de la transcription virale. Divers travaux fondés sur l'utilisation de l'AO et de l'antigène petit t de SV40 ont clairement établi que PP2A est un régulateur majeur de l'activité de plusieurs facteurs de transcription cellulaires (*figure 3*), dont NF- κ B [17], et Sp1 [18], qui contrôlent l'expression de nombreux gènes viraux et la réplication de plusieurs virus. SV40 et d'autres *papovae* virus ont été particulièrement intéressants pour mieux comprendre l'importance de PP2A en virologie. L'expression de l'antigène transformant « T » du virus SV40, requise

pour la réplication virale et la transformation de l'hôte, est liée à l'accumulation de la protéine Sp1. L'interaction de l'antigène t avec PP2A lui permet de stimuler certains facteurs de transcription (NF- κ B et surtout Sp1) qui, à leur tour, règlent l'activité du promoteur viral précoce, lui-même requis pour amorcer la réplication virale [19]. C'est cependant par des effets synergiques avec d'autres facteurs de transcription que Sp1 régle principalement la transcription virale. Par exemple, l'interaction Sp1/NF- κ B ou Sp1/Ets-1 est requise pour une transcription efficace respectivement des virus VIH-1 et HTLV-1 (*human T lymphotropic virus*). Concernant VIH-1, PP2A, outre son action sur NF- κ B, peut interférer avec la régulation de deux protéines codées par ce virus, Tat, le facteur de transcription proprement viral (*m/s 1999, n° 10, p. 1173-6*), et Vpr. Par son interaction avec PP2A, la protéine Vpr peut à la fois régler l'activité phosphatase de PP2A *in vitro*, et l'activité de Sp1 *in vivo*. La protéine Tat, grâce à son interaction avec Sp1, assure une transcription prolongée. Les expériences futures permettront de préciser quel est le rôle stratégique de PP2A dans la réplication virale et l'établissement de la pathogénie du SIDA.

PP2A: une nouvelle cible pour les parasites

Plasmodium falciparum est un parasite de type protozoaire responsable du paludisme chez l'homme. L'émergence de résistances vis-à-vis des molécules antiparasitaires, et l'absence de vaccins, ont naturellement suscité de nouvelles études pour décrire la stratégie cellulaire du parasite. C'est ainsi que le rôle de certaines protéine-kinases, d'origine cellulaire et parasitaire, dans le développement intracellulaire du parasite a été suggéré. Les approches de biologie moléculaire ont rapidement identifié de nombreuses kinases analogues à des protéines humaines comme la MAP-kinase.

Qu'en est-il des phosphatases? De façon surprenante, c'est seulement au cours de ces deux dernières années que quelques travaux ont été

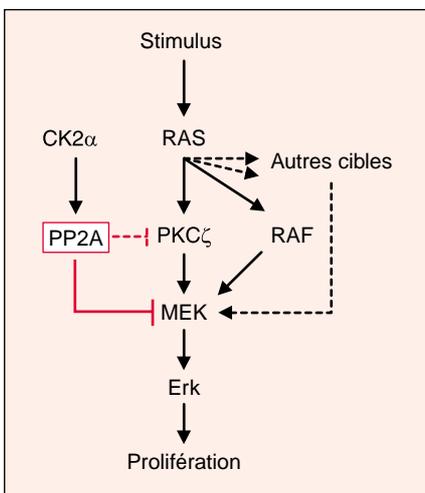


Figure 2. PP2A, un nouveau régulateur intracellulaire de la cascade des MAP-kinases. L'interaction de ligands de type insuline/EGF avec leurs récepteurs respectifs entraîne généralement l'activation rapide et transitoire des MAP-kinases. L'activation des MAP-kinases de type ERK1 et ERK2 dans les phases G0/G1 du cycle cellulaire permet la prolifération des cellules fibroblastiques. Cette activation est en fait le plus souvent due à l'induction de plusieurs voies de transduction situées en aval du proto-oncogène Ras [23]. Ras activé peut à son tour induire l'activation de différentes MEKK, ce qui est suffisant pour activer la cascade des ERK-kinases. Par exemple, l'hydrolyse de la phosphatidylcholine qui est dépendante de la stimulation de Ras peut activer à la fois deux kinases du type MEKK: PKC ζ et RAF. L'utilisation de l'antigène petit t de SV40 (voir [17]) a permis de démontrer que la PP2A régle la prolifération cellulaire via une nouvelle cascade de phosphorylations impliquant la PI3-kinase, la PKC ζ (identifiée comme une nouvelle MEKK), la protéine MEK et les MAP-kinases ERK. Ce modèle prédit que l'inhibition de la kinase RAF, par exemple par activation de la voie AMPc ou par inhibition de PKC, pourrait rendre critique la voie PP2A/PKC ζ dans le contrôle de la transcription et de la prolifération réglées par le proto-oncogène Ras. Par ailleurs, l'interaction de CK2 α avec PP2A, et le fait qu'elle engendre une activité MEK-phosphatase, renforce le rôle de PP2A dans la régulation des ERK [8].

dante de la stimulation de Ras peut activer à la fois deux kinases du type MEKK: PKC ζ et RAF. L'utilisation de l'antigène petit t de SV40 (voir [17]) a permis de démontrer que la PP2A régle la prolifération cellulaire via une nouvelle cascade de phosphorylations impliquant la PI3-kinase, la PKC ζ (identifiée comme une nouvelle MEKK), la protéine MEK et les MAP-kinases ERK. Ce modèle prédit que l'inhibition de la kinase RAF, par exemple par activation de la voie AMPc ou par inhibition de PKC, pourrait rendre critique la voie PP2A/PKC ζ dans le contrôle de la transcription et de la prolifération réglées par le proto-oncogène Ras. Par ailleurs, l'interaction de CK2 α avec PP2A, et le fait qu'elle engendre une activité MEK-phosphatase, renforce le rôle de PP2A dans la régulation des ERK [8].

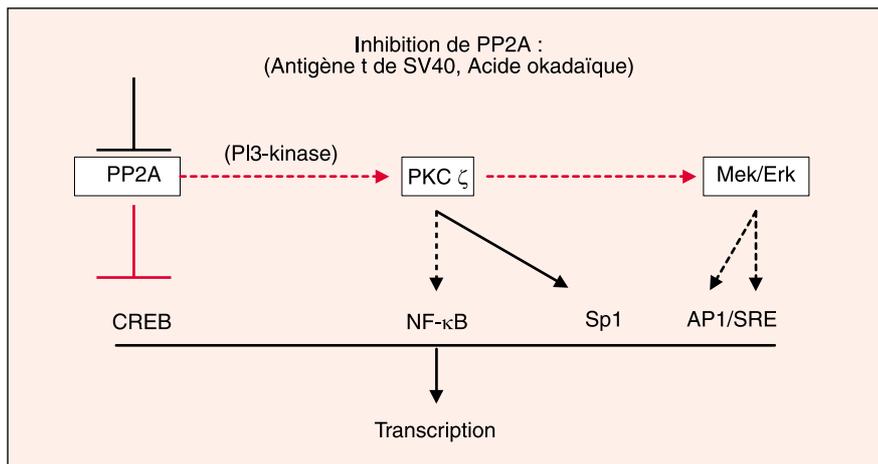


Figure 3. **PP2A est un régulateur de la transcription.** La PP2A contrôle l'activité de cinq facteurs de transcription par deux mécanismes différents. Directement par son activité CREB-phosphatase, elle peut déphosphoryler le facteur de transcription CREB. Indirectement par l'intermédiaire de PKC ζ (qui elle-même requiert la PI3-kinase pour la persistance de son activité), elle intervient dans l'activité de quatre facteurs de transcription, AP-1, SRE, NF- κ B et Sp1. Il est intéressant de constater que, contrairement à NF- κ B et à Sp1, AP1 et SRE sont aussi directement réglés par les MAP-kinases.

publiés. Fondées sur des approches de clonage moléculaire, d'analyse de génome et de biochimie, ces études ont révélé l'implication des sérine/thréonine phosphatases dans le domaine de la parasitologie. Li et Baker ont ainsi identifié par clonage moléculaire un gène codant pour une sérine/thréonine phosphatase de type 2A (Pp β α) [20]. À notre tour, nous avons, par des analyses de séquence, identifié deux nouvelles séquences homologues aux sous-unités catalytiques cellulaires de PP2A [21]. Ces phosphatases parasitaires ont également été identifiées par des approches enzymatiques et pharmacologiques, notamment fondées sur l'utilisation de l'AO. L'érythrocyte infecté possède une phosphatase de type 1, d'origine parasitaire, plus active que celle de type 2A. C'est l'inverse dans l'érythrocyte non infecté, dans lequel l'activité de type 2A est plus élevée que celle de type 1. Par ailleurs, la phosphatase de type 1 d'origine parasitaire serait requise pour la croissance du parasite dans l'érythrocyte, mais le mécanisme d'action précis de ces sérine/thréonine phosphatases n'est pas encore entièrement connu. Il reste à préciser comment *Plasmodia* peut à la fois

utiliser ses propres phosphatases et/ou interagir avec les PP2A de l'hôte au cours de ces divers stades d'infection.

Nous avons analysé les activités de type sérine/thréonine phosphatase dans *Theileria parva* (*T. parva*), un autre protozoaire proche de *P. falciparum* qui parasite les lymphocytes des bovins. Les cellules infectées par *T. parva* sont transformées, ce dont témoigne la survenue d'une leucémie chez l'animal. La transformation par *T. parva* induirait une hyperphosphorylation des protéines cellulaires, ce qui implique l'activation constitutive de la CK2 cellulaire, elle-même sous la dépendance de l'action d'une sous-unité de type CK2 α codée par le parasite et sécrétée dans le cytosol de la cellule transformée (pour revue, voir [22]). Si l'interaction avec CK2 α [8] induit positivement l'activité phosphatase 2A, nous avons proposé que l'interaction de CK2 α parasitaire (ou cellulaire) avec PP2A, induite par le parasite, permet d'engendrer une activité de type MEK-phosphatase [21]. La modulation de la PP2A pourrait être à la base du blocage de deux voies de signalisation dans la cellule parasitée, celle des MAP-kinases [22] et celle de la protéine

kinase B (Akt). Récemment, nous avons trouvé que les parasites purifiés à partir de lymphocytes B exprimaient exclusivement la phosphatase de type 1 alors que, paradoxalement, le type 2A était exprimé de façon prépondérante dans la cellule lymphocytaire B parasitée par *T. parva*. L'ensemble de ces observations suggère que PP1 et PP2A ont chacun des rôles propres dans la biologie des parasites et de leurs hôtes.

Conclusions et perspectives

Les travaux présentés dans cet article font clairement apparaître l'intérêt de l'étude de la phosphatase 2A en virologie et en parasitologie. Grâce à la synthèse d'une seule protéine, l'antigène petit t ou la protéine Vpr, les virus SV40 et VIH-1 peuvent, en interagissant avec certaines formes de PP2A, modifier son activité. La modification des PP2A va aussi affecter la phosphorylation des protéines de leur hôte et moduler l'activité de leurs promoteurs viraux respectifs, ce qui leur permet d'assurer une réplication très efficace. Concernant le VIH-1, on peut formuler l'hypothèse selon laquelle des antagonistes de la protéine Vpr, sélectionnés parce qu'ils inhibent son interaction avec une holoenzyme particulière de PP2A, pourraient définir de nouveaux antiviraux. Grâce à l'expression de diverses phosphatases de type 1 et 2, *Plasmodia* et *Theileria* s'adaptent à leurs environnements et à leurs hôtes respectifs. Pour ces parasites, un ciblage spécifique de leurs activités phosphatasiques pourrait aussi permettre de définir de nouvelles molécules antiparasitaires. Au total, PP2A pourrait devenir une cible intéressante pour une chimiothérapie antivirale et anti-parasitaire ■

Remerciements

Nous remercions le Pr R. Ozon pour ses discussions constructives. Nos travaux actuels, qui concernent l'étude de PP2A dans la régulation des virus HIV-1 et SV40 et des lymphocytes transformés par *Theileria*, sont financés par l'ARC (contrats 9294 et 9449), ainsi que par le Cnrs et l'Institut Pasteur.

Calmodulin-dependent protein kinase IV (CaMKIV) : protéine-kinase réglée par le calcium. Elle a été récemment impliquée dans le contrôle de l'activité du facteur de transcription CREB. Cette nouvelle régulation n'implique pas la PKA.

Caséine-kinase 2 (CK2) : protéine hétéro-tétramérique comprenant deux sous-unités catalytiques (α , α' de 36 et 44 kDa) et deux sous-unités régulatrices (β , β' de 25 kDa).

ERK/MAP-kinase : extracellular recognition kinase/microtubule associated protein/ mitogenic activated protein. Famille de kinases (p42 et p44) cytoplasmiques activables par une double phosphorylation sur thréonine et sur tyrosine (ce qui aboutit à leur translocation dans le noyau).

MAP-kinase/ERK pathway : cascade de phosphorylations impliquant la voie ras et des kinases (MEKK; MEK et MAP ou ERK...).

MEK : MAP-kinase kinase catalysant la double phosphorylation sur sérine et sur tyrosine des MAP-kinases Erk1/2.

MEKK : MAP-kinase-kinase-kinase (type PKC ζ , raf, MEKK1/2...) pouvant activer MEK1/2 via une phosphorylation.

PAK1/PAK3 : p21 activated kinase. Ces kinases sont activées en aval du signal engendré par l'activation des GTPases de la famille rho.

PI3-kinase : protéine dimérique composée d'une sous-unité régulatrice (Grb1 ou p85) associée à une sous-unité régulatrice (p110). C'est à la fois une lipide-kinase capable de phosphoryler les lipides du type phosphatidylinositol en position 3 et une protéine-kinase (sérine/thréonine) pouvant phosphoryler l'adaptateur du récepteur de l'insuline IRS1.

PIP3 : phosphatidylinositol-3 phosphate. Second messenger lipidique produit in vivo par phosphorylation du PIP2 (phosphatidylinositol-4,5 diphosphate) en position 3 du cycle inositol par la PI3-kinase.

PKB : sérine/thréonine kinase de type B, aussi appelée RAC-PKB (related to A and C protein kinases) ou AKT, impliquée dans la signalisation en aval de PI-3-kinase et dans les mécanismes anti-apoptotiques.

PKC : la famille des sérine/thréonine kinases de type C comprend 11 membres répartis en trois groupes :

- cPKC ou PKC conventionnelles (type α , β , γ) réglées par le calcium et le diacylglycérol (PMA);
- nPKC (du type δ , ϵ , τ , μ) ou nouvelles PKC réglées par le diacylglycérol;
- aPKC ou PKC atypiques (de type ζ , ι/λ) réglées par des lipides de type PIP3 ou céramide.

p70-S6 kinase : sérine/thréonine kinase, activée en présence de nombreux mitogènes, et impliquée dans la régulation du cycle cellulaire (passage de la phase G1 à la phase S). En particulier, elle est, in vivo, sous le contrôle de la PI3-kinase et des protéines FRAP (qui sont les cibles des protéines FKBP associées à l'immunosuppresseur rapamycine).

RAF : sérine/thréonine kinase cytoplasmique de 72-76 kDa activable par les GTPases (RAS), les PKC de type c et les protéines Src. In vivo, les MEK sont un substrat majeur.

Ras : GTPases de 21-25 kDa formant une superfamille; elles peuvent lier les nucléotides soit sous forme GDP (elles sont alors inactives), soit sous forme GTP (au cours d'une activation). Les molécules normales sont un relais de signalisation consécutif à l'activation de nombreux récepteurs. Les formes mutées correspondent à des oncogènes majeurs. Les principaux substrats sont les kinases PKC ζ et RAF, la PI3-kinase et certaines GTPases de type Rho.

RÉFÉRENCES

1. Olivero S, Bléry M, Vivier E. Régulation de l'activité cellulaire par les phosphatases. *Med Sci* 1998; 14: 262-8.
2. Cohen P. The structure and regulation of protein phosphatases. *Annu Rev Biochem* 1989; 58: 453-508.
3. Chen J, Parsons S, Brautigan DL. Tyrosine phosphorylation of protein phosphatase 2A in response to growth stimulation and v-src transformation of fibroblasts. *J Biol Chem* 1994; 269: 7957-62.
4. Turowski P, Fernandez A, Favre B, Lamb NJ, Hemmings BA. Differential methylation and altered conformation of cytoplasmic and nuclear forms of protein phosphatase 2A during cell cycle progression. *J Cell Biol* 1995; 129: 397-410.
5. Galadary S, Kishikawa K, Kamibayashi C, Mumby M, Hannun Y. Purification and characterization of ceramide-activated protein phosphatases. *Biochemistry* 1998; 37: 11232-8.
6. Li M, Guo H, Damuni Z. Purification and characterization of two potent heat-stable protein inhibitors of protein phosphatase 2A from bovine kidney. *Biochemistry* 1995; 34: 1988-96.
7. Cayla X, Van Hoof C, Bosch M, et al. Molecular cloning, expression and characterization of PTPA, a protein that activates the tyrosyl phosphatase activity of protein phosphatase 2A. *J Biol Chem* 1994; 269: 15668-75.
8. Hériché H, Lebrin F, Rabilloud T, Leroy D, Chambaz E, Goldberg Y. Regulation of Protein Phosphatase 2A by direct interaction with casein kinase 2 α . *Science* 1997; 276: 952-5.
9. Perez M, Avila J. The expression of casein kinase 2 α' and phosphatase 2A activity. *Bioch Biophys Acta* 1999; 1449: 150-6.
10. Westphal RS, Anderson KA, Means AR, Wadzinski BE. A signaling complex of Ca²⁺-calmodulin dependent protein kinase IV and protein phosphatase 2A. *Science* 1998; 280: 1258-61.
11. Westphal RS, Coffee RL, Marotta A, Pelech SL, Wadzinski BE. Identification of kinase-phosphatase signaling modules composed of p70 S6 kinase-protein phosphatase 2A (PP2A) and p21-activated kinase-PP2A. *J Biol Chem* 1999; 274: 687-92.
12. Di como CJ, Arnt K. Nutrients, via the Tor proteins, stimulate the association of Tap42 with type 2A phosphatases. *Genes Dev* 1996; 10: 1904-16.
13. Michelson S, Turowski P, Picard L, et al. Human cytomegalovirus carries serine/threonine protein phosphatases PPI and a host-cell derived PP2A. *J Virol* 1996; 70: 1415-23.
14. De BP, Gupta S, Barnejee AK. Cellular protein kinase C ξ regulates human parainfluenza virus type 3 replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5204-8.

RÉFÉRENCES

15. Shtrichman R, Kleinberger T. Adenovirus type 5 E4 open reading frame 4 protein induces apoptosis in transformed cells. *J Virol* 1998 ; 72 : 2975-82.

16. Tung L, De Rocquigny H, Zhao LJ, Cayla X, Roques B, Ozon R. Direct activation of protein phosphatase 2A0 by HIV-1 encoded protein complex Ncp7:vrp. *FEBS Lett* 1997 ; 401 : 197-201.

17. Sontag E, Sontag JM, Garcia A. Protein Phosphatase 2A is a critical regulator of protein kinase C ξ signaling targeted by SV40 small t to promote cell growth and NF- κ B activation. *EMBO J* 1997 ; 16 : 5662-71.

18. Vlach J, Garcia A, Jacqué JM, Rodriguez MS, Michelson S, Virelizier JL. Induction of Sp1 phosphorylation and NF- κ B independent HIV promoter domain activity in T lymphocytes stimulated by okadaic acid. *Virology* 1995 ; 208 : 753-61.

19. Cicala C, Avantiaggiati ML, Graessmann A, Rundell K, Levine AS, Carbone M. Simian virus 40 small-t antigen stimulates viral DNA replication in permissive monkey cells. *J Virol* 1994 ; 68 : 3138-44.

20. Li JL, Baker D. Protein phosphatase β , a putative type-2A phosphatase from the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Eur J Biochem* 1997 ; 249 : 98-106.

21. Garcia A, Cayla X, Barik S, Langsley G. A family of PP2 phosphatases in *Plasmodium falciparum* and parasitic protozoa. *Parasitol Today* 1999 ; 15 : 90-2.

22. Chaussepied M, Langsley G. *Theileria* transformation of bovine leukocytes : a parasite model for the study of lymphoproliferation. *Res Immunol* 1996 ; 147 : 127-38.

23. Bjorkoy G, Overvatn A, Diaz-Meco MT, Moscat J, Johansen T. Evidence for a bifurcation of the mitogenic signaling pathway activated by ras and phosphatidylcholine-hydrolysing phospholipase C. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 21299-306.

Xavier Cayla

Laboratoire de physiologie de la reproduction Cnrs/INRA, 9, quai Saint-Bernard, 75005 Paris, France.

**Gordon Langsley
Alphonse Garcia**

Laboratoire de signalisation immunoparasitaire, Institut Pasteur, URA Cnrs 1960, Département d'immunologie, 25, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.

**40^e journée annuelle
de nutrition et de diététique**

CNIT – PARIS LA DÉFENSE

(amphithéâtre Léonard-de-Vinci)

Vendredi 28 janvier 2000

Président : Professeur Bernard GUY-GRAND

Vice-Présidents : Professeur Arnaud BASDEVANT,
Professeur Bernard MESSING, Professeur Gérard SLAMA

Secrétaire Générale : Marie-France CARRIÉ-MOYAL

Fondateurs : Professeur Henri BOUR, Professeur Maurice DEROT,
Docteur Guy HERAUD

Membre d'honneur : Docteur Michel RATHERY

Accueil des participants à partir de 8 h 30

La dénutrition en l'an 2000

Présidents modérateurs : Professeur Bernard MESSING – Professeur Luc CYNOBER

- 9 h 00 : Ses enjeux Pr Bernard MESSING
- 9 h 15 : Ses définitions Pr Simon ALLISON
- 9 h 45 : Son diagnostic Pr Jean-Claude MELCHIOR
- 10 h 15 : Pause
- 10 h 45 : Ses conséquences Pr Xavier LEVERVE
- 11 h 15 : Ses traitements Pr Éric LEREBOURS
- 11 h 45 : Remise du prix Benjamin-Delessert
- Lecture Benjamin Delessert**
Sécurité alimentaire et mondialisation
des échanges agroalimentaires Pr Pierre LOUISOT
- 12 h 30 : Déjeuner Espace Ambroisie

Les apports nutritionnels conseillés en l'an 2000

Présidents modérateurs : Professeur Bernard GUY-GRAND - Professeur Arnaud BASDEVANT

- 14 h 30 : Pour quoi ? Pour qui ? Pr Joël MENARD
- 15 h 00 : Comment les déterminer ? Mr Philippe PATUREAU MIRAND
- 15 h 30 : Que nous enseigne le modèle de la vitamine C ? Dr Inès BIRLOUEZ-ARAGON
- 16 h 00 : Comment les mettre en place ? Pr Ambroise MARTIN
- 16 h 30 : Fin de séance

Renseignements

Pour tous renseignements s'adresser au
Secrétariat de la Journée Annuelle de Nutrition et de Diététique
30, rue de Lübeck, 75116 Paris
Tél. : 33 1 45 53 41 69 de 10 h à 18 h