

■■■■ **CHIP28, le canal de l'eau osmotique du globule rouge et des cellules tubulaires rénales.** Depuis de nombreuses années, on s'interrogeait sur l'identité de la protéine membranaire responsable du transport de l'eau au travers des membranes plasmiques de cellules très perméables comme l'érythrocyte ou les cellules tubulaires rénales. De ce transporteur on ne connaissait que la basse énergie d'activation et l'inhibition par les composés mercuriels. C'est au cours de la recherche des protéines Rhésus de la membrane érythrocytaire que l'équipe de P. Agre (Baltimore, MD, USA) a purifié une nouvelle protéine intégrale de 28 kDa, très abondante (150 000 copies par cellule), restée ignorée parce qu'elle ne se colore pas au bleu de Coomassie [1] ! Parmi les autres tissus étudiés, seul le rein présente une protéine de 28 kDa réagissant avec l'anticorps dirigé contre la protéine érythrocytaire. Les bordures en brosse apicales des cellules du tube contourné proximal en sont très riches, et la protéine rénale isolée est quasi identique à la protéine érythrocytaire. C'est la détermination de la séquence NH₂-terminale qui a permis de rapprocher cette protéine de MIP26, la protéine intégrale majeure des cellules à fibres du cristallin bovin, responsable, dans le cristallin, des échanges liquidiens interstitiels, et prototype d'une nouvelle famille de protéines-canal membranaires. A partir de là tout a été très vite ; la nouvelle protéine a été nommée CHIP28 (pour *Channel-like integral protein 28 kDa*), l'ADNc isolé et séquencé, permettant la détermination des structures primaire et secondaire de la protéine. CHIP28 est très hydrophobe, avec six hélices transmembranaires, constituée, comme celles de la même famille, de deux domaines isomorphes antiparallèles permettant une fonction de canal actif dans les deux sens. Vraisemblablement tétramérique *in situ*, elle présenterait ainsi 24 segments transmembranaires, caractéristique générale des canaux membranaires. L'augmenta-

tion considérable de la perméabilité de l'eau osmotique des œufs du xénope exprimant CHIP28, proportionnelle à la quantité de protéine exprimée, avait conforté l'idée que le transport de l'eau était relayé par une protéine, CHIP28. La preuve définitive de sa fonction exclusive de canal de l'eau vient d'être apportée après isolement de la protéine érythrocytaire et reconstitution dans des liposomes par deux équipes, celle de P. Agre [2] et celle de A. S. Verkman (San Francisco, CA, USA) [3]. L'étude détaillée de la physiologie du transporteur montre qu'il possède les caractéristiques déjà décrites, qu'il n'augmente pas la perméabilité à l'urée ni aux protons, et que l'importance du flux relayé par CHIP28 correspond précisément à la perméabilité osmotique du globule rouge. Le transporteur d'eau érythrocytaire serait donc un canal étroit (2Å) rempli d'eau, ne nécessitant pas l'aide d'autres protéines pour fonctionner. On peut penser que l'étude de ses propriétés biochimiques et pharmacologiques suscitera le développement de nouvelles et puissantes molécules diurétiques.

[1. Denker BM, *et al. J Biol Chem* 1988 ; 263 : 15634-42.]

[2. Zeidel ML, *et al. Biochemistry* 1992 ; 31 : 7436-40.]

[3. Van Hoek AN, *et al. J Biol Chem* 1992 ; 267 : 18267-9.]

■■■■ **L'association des protéines Shc et Grb-2/Sem-5 induite par activation des tyrosine kinases est impliquée dans la transmission du signal en amont de Ras.** Le gène *shc* des mammifères code pour deux protéines chevauchantes de 46 et 52 kDa possédant un domaine SH2 (*src homology 2*) capable de se lier aux récepteurs de facteurs de croissance de type tyrosine kinase [1]. La transformation des fibroblastes Rat-2 par l'oncogène *v-src* ou la stimulation par l'EGF de cellules Rat-1 surexprimant le récepteur à ce facteur de croissance induisent la phosphorylation sur une ou des tyrosine(s) des protéines Shc et leur association avec une protéine

de 23 kDa non phosphorylée [2]. M. Rozakis-Adcock, du laboratoire de T. Pawson (Toronto, Canada), vient de démontrer que cette protéine de 23 kDa n'est autre que le produit du gène *grb-2/sem-5* [3]. Des expériences de reconstitution *in vitro* indiquent que la liaison du Grb-2/Sem-5 aux protéines Shc phosphorylées se fait par l'intermédiaire du domaine SH2 présent dans Grb-2/Sem-5. E. J. Lowenstein *et al.* (New York, USA) ont par ailleurs démontré l'association de Grb-2/Sem-5 aux récepteurs des facteurs de croissance EGF et PDGF activés [4]. Ces auteurs notent la présence, dans le complexe formé, d'une protéine de 55 kDa phosphorylée sur une ou des tyrosine(s). Bien que cette protéine n'ait pas été identifiée dans cette étude, on peut imaginer, à la lumière des travaux de Rozakis-Adcock *et al.*, qu'il s'agisse d'une protéine Shc. La protéine Grb-2/Sem-5 semble impliquée dans l'activation de la protéine Ras ; elle pourrait en particulier interagir avec les facteurs d'échange GDS (*m/s n° 8, vol. 8, p. 819 et n° 10, vol. 8, p. 1097*). Rozakis-Adcock *et al.* démontrent que la stimulation des cellules de phéochromocytome PC12 par le NGF induit la phosphorylation sur des tyrosines des protéines Shc et leur association avec la protéine Grb-2/Sem-5. La surexpression de Shc induite dans ces cellules par introduction d'un vecteur d'expression viral contenant un ADNc *shc* provoque la croissance des neurites, un effet aboli dans des cellules PC12 exprimant une protéine Ras non fonctionnelle. L'ensemble de ces travaux établit donc que les protéines Shc sont vraisemblablement impliquées par l'intermédiaire de Grb-2/Sem-5 dans l'activation de Ras.

[1. Pelicci G, *et al. Cell* 1992 ; 70 : 93-104.]

[2. McGlade J, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 8869-73.]

[3. Rozakis-Adcock M, *et al. Nature* 1992 ; 360 : 689-92.]

[4. Lowenstein EJ, *et al. Cell* 1992 ; 70 : 431-42.]