

L'entrée de phosphatases agissant sur des phospho-inositides dans la voie de signalisation de Ras

Dans toutes les cellules de mammifères, une augmentation de l'hydrolyse du phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PtdInsP₂) entraîne la libération de diacylglycérol activant les protéines kinases C, et d'inositol(1,4,5)trisphosphate (Ins(1,4,5)P₃) qui mobilise des réserves intracellulaires de calcium. Dans certains types cellulaires comme les glandes lacrymales de souris cette action s'exerce en synergie avec l'inositol(1,3,4,5) tétra-kisphosphate (Ins(1,3,4,5)P₄) dont le rôle de second messager a été proposé dans ces cellules [1, 2]. L'Ins(1,4,5)P₃ est métabolisé selon deux voies distinctes: l'Ins(1,4,5)P₃-3-kinase qui phosphoryle l'Ins(1,4,5)P₃ en position 3 pour donner de l'Ins(1,3,4,5)P₄ et l'Ins(1,4,5)P₃-5-phosphatase qui déphosphoryle l'Ins(1,4,5)P₃ et l'Ins(1,3,4,5)P₄ en position 5 (figure 1). Il existe un très grand nombre de phosphatases distinctes agissant en position 5 d'inositol phosphates ou de phospho-inositides. Les ADNc de ces enzymes ont été clonés aussi bien dans la levure que dans des cellules de mammifères [3]. La déficience d'un gène de cette famille de phosphatases pourrait être à l'origine d'une maladie héréditaire humaine, le syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe, affection récessive liée au chromosome X et dont les manifestations principales sont une cataracte congénitale, un retard mental et un dysfonctionnement tubulaire rénal (*m/s* n°7, vol. 8, p. 742) [4]. La phosphatase absente (ou non fonctionnelle) chez des patients de Lowe agit normalement et *in vitro* comme une PtdInsP₂ et une PtdIns(3,4,5)P₃-5 phosphatase (*m/s* n°8, vol. 11, p. 1180). Le PtdInsP₃ est de plus en plus proposé aujourd'hui comme molécule signal dans la mitogenèse, les voies de transmission des signaux passant par Ras ou le trafic membranaire [5]. Récemment,

les ADNc de nouvelles isoenzymes (5-phosphatases) de mammifères ont été clonés: les protéines correspondantes présentent la particularité de ne pas utiliser l'Ins(1,4,5)P₃ comme substrat, mais bien l'Ins(1,3,4,5)P₄ et le PtdIns(3,4,5)P₃ [6-9]. Il existe chez l'homme deux formes de ces enzymes, l'une « grande » de 145 kDa et possédant à son extrémité aminoterminal un domaine d'interaction protéique SH2, l'autre « petite » de 110 kDa résultant d'un épissage alternatif et ne contenant plus ce domaine. L'extrémité carboxyterminale comporte, en

outre, une séquence riche en prolines et deux motifs comportant la séquence NPXY (Asn-Pro-X-Tyr) pouvant se lier à des domaines PTB *phosphotyrosine binding domain*. Ces clones ont été isolés par Lyndsay Drayer travaillant à Bruxelles et, indépendamment, dans trois autres laboratoires aux États-Unis. Une des isoenzymes a ainsi été isolée comme une protéine de 145 kDa phosphorylée sur tyrosine et qui s'associe à la protéine Shc dans des cellules hématopoïétiques en réponse à une stimulation par des cytokines (figure 2) [6]. La même protéine vient être décrite

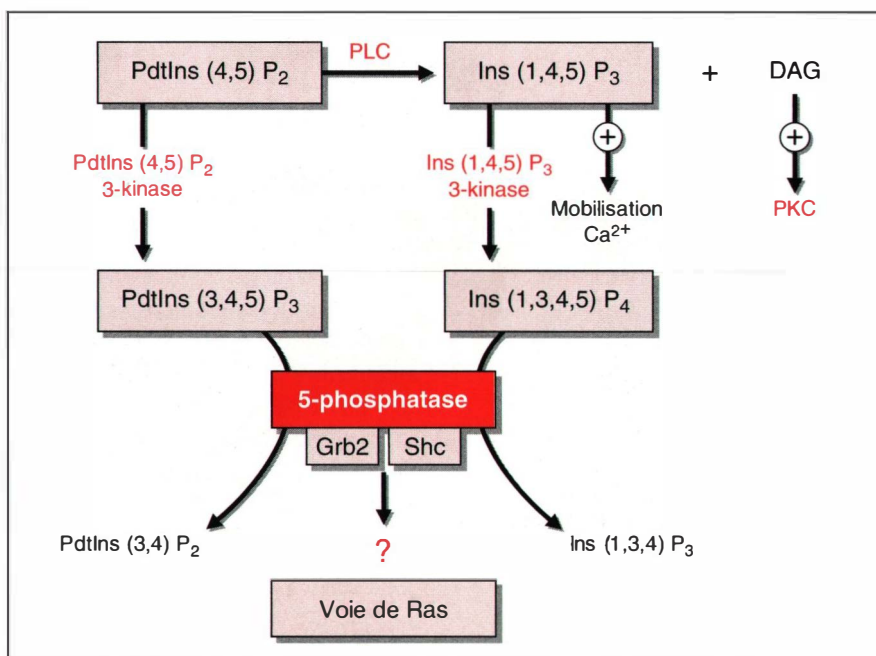


Figure 1. **Entrée de 5-phosphatases dans la voie de Ras.** L'hydrolyse du phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PtdInsP₂) entraîne la libération de diacylglycérol activant les protéines kinases C, et d'inositol(1,4,5)trisphosphate (Ins(1,4,5)P₃) qui mobilise des réserves intracellulaires de calcium. Les nouvelles 5-phosphatases mises à jour déphosphorylent spécifiquement l'Ins(1,3,4,5)P₄ et le PtdIns(3,4,5)P₃. L'association de ces enzymes à Grb2 et Shc suggère leur participation à la voie de transmission du signal passant par Ras.

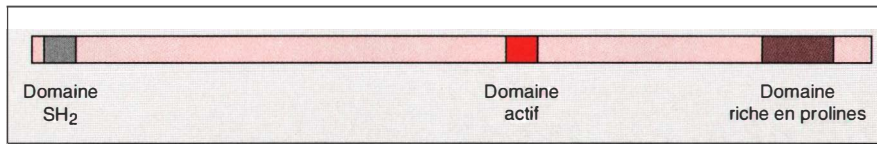


Figure 2. $p150^{SHIP}$, une 5-phosphatase, hydrolysant spécifiquement l'Ins(1,3,4,5) P_4 et le PtdIns(3,4,5) P_3 . Elle comporte un domaine SH2 dans sa partie aminoterminal et un domaine riche en prolines dans sa partie carboxyterminale.

comme pouvant être associée au récepteur FC γ RIIB des cellules B [10]. Ces enzymes sont maintenant désignées comme des 5-phosphatases à domaine SH2. De nombreuses questions restent toutefois posées: l'expression de ces isoenzymes est-elle limitée aux cellules hématopoïétiques ou, au contraire, est-elle plus générale dans d'autres cellules, et sous quelle forme? L'association de ces enzymes à Grb2 et Shc peut suggérer leur participation à la voie de transmission des signaux passant par Ras. Toutefois la molécule « signal » est-elle le PtdIns(3,4,5) P_3 , le produit de la réaction de déphosphorylation, le PtdIns(3,4) P_2 , ou l'Ins(1,3,4,5) P_4 ? L'association entre les protéines Grb2,

Shc et ces 5-phosphatases entraîne-t-elle une modulation d'activité enzymatique ou une localisation cellulaire bien précise des enzymes à l'origine d'une fonction définie? Il semble cependant pour la première fois qu'une phosphatase spécifique de l'Ins(1,3,4,5) P_4 et du PtdIns(3,4,5) P_3 puisse participer à la voie de signalisation de Ras.

C.E.

1. Berridge MJ, Irvine RF. Inositol phosphates and cell signaling. *Nature* 1989; 341: 197-205.
2. Irvine RF. Inositol tetrakisphosphate as a second messenger: confusions, contradictions, and a potential resolution. *BioEssays* 1991; 13: 419-27.
3. Erneux C, Vanweyenberg V, De Smedt F, Comuni D. Implication des phosphatidyl inositols et

de leurs produits d'hydrolyse dans la signalisation cellulaire. *médecine/sciences* 1995; 11: 240-6.

4. Attree O, Olivos IM, Okabe I, Bailey LC, Nelson DL, Lewis RA, McInnes RR, Nussbaum RL. The Lowe's oculocerebrorenal syndrome gene encodes a protein highly homologous to inositol polyphosphate-5-phosphatase. *Nature* 1992; 358: 239-42.

5. Carpenter CL, Cantley CL. Phosphoinositides kinases. *Curr Opin Cell Biol* 1996; 8: 153-8.

6. Damen JE, Liu RL, Rosten P, Humphries RK, Jefferson AB, Majerus PW, Krystal G. The 145-kD protein induced to associate with Shc by multiple cytokines is an inositol tetrakisphosphate and phosphatidylinositol(3,4,5)trisphosphate-5-phosphatase. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 1689-93.

7. Lioubin MN, Algate PA, Tsai S, Carlberg K, Aebersold R, Rohrschneider LR. $p150^{shp}$, a signal transduction molecule with inositol polyphosphate-5-phosphatase activity. *Genes Dev* 1996; 10: 1084-95.

8. Kavanaugh WM, Pot DA, Chin SM, Deuter-Reinhard M, Jefferson AB, Norris FA, Masiarz FR, Cousens LS, Majerus PW, Williams LT. Multiple forms of an inositol polyphosphate 5-phosphatase form signaling complexes with Shc and Grb2. *Curr Biol* 1996; 6: 438-45.

9. Drayer AL, Peresse X, De Smet F, Wolchski 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.

10. 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 γ RIIB. *Nature* 1996; 383: 263-6.