

■■■■ **Une Tax sur la voie de contrôle de NF- $\kappa$ B.** Le facteur de transcription NF- $\kappa$ B, essentiel à la survie cellulaire, est présent dans le cytosol sous forme inactive associée à son inhibiteur, I $\kappa$ B. C'est la phosphorylation de ce dernier sur deux sites spécifiques qui induit la dissociation du complexe et la translocation de NF- $\kappa$ B vers le noyau. Les deux kinases de I $\kappa$ B, IKK $\gamma$  et IKK $\beta$  font elles-mêmes partie d'un complexe macromoléculaire qui contrôle leur activation et comprend les facteurs IKAP et IKK $\gamma$ /NEMO (*m/s* 1998, n° 11, p. 1281). Tax est une des principales protéines pathogènes du virus HTLV-1 (*m/s* 1990, n° 5, p. 484), responsable chez l'homme d'une paraplégie spastique progressive, maladie présente dans la population antillaise par exemple. Tax est une phosphoprotéine qui se localise normalement dans le noyau, et dont l'expression suffit à immortaliser des lymphocytes T. Son rôle physiologique est d'activer la réplication du virus, et elle active également de nombreux promoteurs cellulaires en agissant sur les éléments de réponse à l'AMPc, au sérum et à NF- $\kappa$ B. Ces effets ne sont pas directs, par liaison de Tax à l'ADN, mais secondaires à son interaction avec des facteurs de transcription comme ATF4/CREB2 ou TXBP181/HsMAD. Il est aujourd'hui démontré [1] que Tax se lie directement dans le cytosol à IKK $\gamma$ /NEMO et stimule l'activation de IKK $\alpha$  et IKK $\beta$ , ce qui se traduit par l'activation de NF- $\kappa$ B. De plus une protéine IKK $\gamma$ /NEMO mutée agissant comme un dominant négatif supprime l'effet activateur de Tax sur NF- $\kappa$ B, suggérant que la liaison au complexe IKK est le seul mécanisme d'action de Tax sur la voie NF- $\kappa$ B.

[1. Jin DY, *et al. J Biol Chem* 1999; 274 : 17402-5.]

■■■■ **Quand le TNF n'y va pas Par-4 chemins.** Les protéine-kinases C (PKC) sont regroupées en trois familles selon leur sensibilité au diacylglycérol, au calcium et leur capacité d'être désensibilisées à la suite d'une exposition prolongée de la cellule aux esters de phorbol [1]. Les PKC atypiques, dont on connaît actuellement deux isoformes, zeta et lambda/iota, ne se désensibilisent pas. L'équipe de Jorge Moscat apporte deux informations importantes sur leurs fonctions. Dans un premier travail [2], ces chercheurs démontrent que la kinase IKK $\beta$ , mais pas IKK $\alpha$ , est un substrat de ces deux PKC et que sa phosphorylation stimule son activité, dont il résulte la phosphorylation de I $\kappa$ B sur les sérines 32 et 36, et l'activation de NF- $\kappa$ B. Dans un second article [3], ils rapportent que la protéine Par-4, identifiée à l'origine par criblage différentiel de cellules en apoptose, se fixe sur les deux PKC atypiques et inhibe la phosphorylation de IKK $\beta$ . Sachant que les PKC atypiques peuvent également activer la cascade ERK, elle-même anti-apoptotique dans de nombreux modèles expérimentaux, on comprend mieux le rôle pro-apoptotique de Par-4. Une pièce s'ajoute donc au puzzle... mais multiplie bien sûr en retour les questions, telles que le fait de savoir comment s'articulent l'activation des récepteurs du TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ) et la stimulation des PKC atypiques, ou encore comment s'établit l'équilibre entre la cascade déclenchée par NIK et relayée par IKK $\beta$  et celle initiée par les PKC atypiques. A trop transférer, on y perd souvent sa physiologie...

[1. Bornancin T. *Med Sci* 1998; 14: 322-5.]

[2. Lallena MJ, *et al. Mol Cell Biol* 1999; 19: 2180-8.]

[3. Diaz-Meco MT, *et al. J Biol Chem* 1999; 274: 19606-12.]

■■■■ **Neurodégénérescence causée par l'instabilité des microtubules chez les souris *dt/dt*.** Le gène *BPAG1* responsable de la dégénérescence neuronale chez les souris *dt/dt* (*dystonia musculorum*) code pour des isoformes d'une protéine de la famille des plakines qui sont des protéines du cytosquelette associées aux filaments intermédiaires [1, 2]. Des isoformes de la *BPAG1* ayant des domaines capables de lier les neurofilaments et les filaments de l'actine ont été identifiées il y a quelques années [3]. Cependant, le mécanisme responsable de la dégénérescence neuronale chez les souris mutantes pour le gène *BPAG1(dt/dt)* demeurait inconnu. La question est résolue grâce à la collaboration entre une équipe américaine et une équipe canadienne [4]. L'obtention de souris doublement mutantes pour les gènes *BPAG1* et *NF-L* des neurofilaments a permis de démontrer que la désorganisation des neurofilaments n'était pas responsable de la neurodégénérescence. La pathologie s'explique plutôt par une déstabilisation des microtubules en l'absence de *BPAG1*. En effet, il existe une isoforme de la *BPAG1*, appelée *BPAG1n3*, qui ne se lie pas à l'actine mais qui possède un domaine dans la région amino-terminale capable de lier les microtubules. Des expériences de transfection *in vitro* ont montré que ce domaine de la *BPAG1n3* a la propriété de stabiliser le réseau des microtubules. L'absence de *BPAG1* chez les souris *dt/dt* provoque l'instabilité des microtubules entraînant un défaut de transport axonal et la mort des neurones sensoriels.

[1. Brown A, *et al. Nat Genet* 1995; 10: 301-6.]

[2. Guo L, *et al. Cell* 1995; 81: 233-43.]

[3. Yang Y, *et al. Cell* 1996; 86: 655-65.]

[4. Yang Y, *et al. Cell* 1999; 98: 229-38.]