

■■■■ **Distribution des rôles pour IKK $\alpha$  et IKK $\beta$ .** Les sérine kinases IKK $\alpha$  et IKK $\beta$  phosphorylent et entraînent la dégradation des sous-unités inhibitrices I $\kappa$ B, libérant NF- $\kappa$ B actif. Elles ont été isolées au sein du signalsome, un complexe multimoléculaire englobant les composants structuraux et fonctionnels de l'activation de NF- $\kappa$ B [1]. IKK $\alpha$  et IKK $\beta$  sont homologues (51 % d'identité), d'expression ubiquiste et n'ont montré que peu de différences fonctionnelles. L'inactivation de leur gène, par 4 groupes différents, a apporté des résultats surprenants. Un défaut d'expression d'IKK $\alpha$  [2, 3] se traduit par une létalité précoce et des malformations importantes dont une absence des membres. Ce défaut morphologique est la conséquence d'une hyperprolifération de la lame suprabasale de l'épiderme et d'un blocage de la différenciation qui entraînent un épaississement des couches supérieures de la peau, empêchant l'émergence des bourgeons des membres sous-jacents. Diverses anomalies du squelette sont également visibles : vertèbres fusionnées, cage thoracique réduite. Si IKK $\alpha$  intègre des signaux de morphogénèse à identifier, son défaut d'expression n'affecte cependant pas l'activation de NF- $\kappa$ B par les cytokines pro-inflammatoires TNF $\alpha$  et IL-1. La situation est très différente chez les souris déficientes pour IKK $\beta$  [4, 5]. Il n'y a aucune altération du développement et le fait marquant est la sensibilité à l'apoptose des cellules du foie en réponse au TNF $\alpha$  [4], qui est létale pour les embryons (jours 12-14). En l'absence d'IKK $\beta$ , il n'y a en effet aucune activation de NF- $\kappa$ B en réponse aux cytokines, d'où une absence de protection contre l'apoptose. Ces travaux soulèvent aussi nombre de questions. Paradoxalement, et malgré leurs rôles distincts, IKK $\alpha$  et IKK $\beta$  sont capables de former des homo- ou hétérodimères dans le signalsome. La composition de ces dimères définit-elle des complexes d'activation de NF- $\kappa$ B ayant une spécificité de

signalisation? Enfin, quelle est la contribution de chaque IKK pour l'activation de NF- $\kappa$ B dans le signalsome? Sans aucun doute, les réponses à ces questions ne sauraient tarder vu l'enthousiasme de nombreux groupes à disséquer cette importante voie de contrôle de l'expression génique des réponses immunes et inflammatoires.

- [1. Peyron JF, Livolsi A. *Med Sci* 1999; 15: 419-24.]
- [2. Takeda K, *et al. Science* 1999; 284 : 313-6.]
- [3. Hu Y, *et al. Science* 1999; 284: 316-20.]
- [4. Li Q, *et al. Science* 1999; 284: 321-5.]
- [5. Tanaka M, *et al. Immunity* 1999; 10 : 421-9.]

■■■■ **L'interaction cdk4/myoD contrôlerait le couplage entre cycle cellulaire et myogénèse.** La formation du muscle squelettique résulte de la différenciation des myoblastes en myotubes plurinucléés [1]. En réponse à un retrait des facteurs de croissance, les myoblastes s'arrêtent dans la phase G1 du cycle cellulaire, et entrent dans une phase de quiescence G0, ce qui induit leur différenciation terminale. Le choix entre prolifération et différenciation résulte de relations étroites entre les protéines qui contrôlent la progression du cycle cellulaire comme pRb (protéine du rétinoblastome), les complexes cycline-kinase dépendant des cyclines (cdk), et les facteurs myogéniques de la famille MyoD (*m/s* 1996, n° 5, p. 639). Les myoblastes expriment MyoD sans que pour autant le programme de différenciation soit activé. La transition d'un état prolifératif à un état quiescent, et la mise en route de la différenciation s'accompagnent d'une diminution de l'expression des cyclines et des cdk, certaines semblant contribuer à inhiber l'activité transcriptionnelle du facteur MyoD. Ainsi, l'expression ectopique de la cycline D1 entraîne l'hyperphosphorylation de MyoD et

inhibe son activité transcriptionnelle, suggérant l'intervention du complexe actif cycline D1-cdk4. Zhang *et al.* [2] proposent un mécanisme différent d'inactivation de MyoD par le complexe cycline D1-cdk4. Les auteurs ont en effet mis en évidence *in vitro* et *in vivo* une interaction directe de MyoD avec cdk4 sans que celle-ci soit associée à la cycline D1. Cdk4 inhibe la fixation à l'ADN de MyoD, que celui-ci soit sous forme d'homodimère ou d'hétérodimère actif avec des facteurs ubiquitaires de la famille bHLH comme E12 (*m/s* 1995, n° 3, p. 482). En revanche, Cdk4 n'inhibe pas la fixation de la myogénine, montrant la spécificité de l'interaction cdk4-MyoD. Cette inhibition se produit en l'absence de la cycline D1, et donc d'une kinase active. Le taux de cdk4 n'est pas en cause non plus. En revanche, la localisation de Cdk4 varie au cours de la myogénèse : cdk4 est localisée dans le noyau des myoblastes proliférants, mais dans le cytoplasme des myotubes différenciés. La translocation initiale de cdk4 dans le noyau requiert la présence de la cycline D1 alors que l'export de cdk4 hors du noyau vers le cytoplasme est corrélé avec l'extinction de l'expression de la cycline D1 dans les myotubes cultivés en l'absence d'agents mitogènes. Par ailleurs, une version mutée de cdk4, dépourvue de propriétés kinasiques, conserve son aptitude à inhiber la conversion myogénique contrôlée par MyoD. Ces résultats soulignent le rôle essentiel du facteur MyoD dans les choix qui interviennent à l'interface entre cycle cellulaire et différenciation : l'inhibition de la myogénèse dans les myoblastes est directement contrôlée par le cycle cellulaire, alors que la formation dans le noyau d'un complexe MyoD-cdk4 capable d'inhiber les fonctions transcriptionnelles de MyoD peut, lui, intervenir en l'absence de toute activité kinasique de cdk4.

- [1. Alonso S. *Med Sci* 1990; 6: 635-44.]
- [2. Zhang JM, *et al. EMBO J* 1999; 18: 926-33.]