

■■■■ **Bad n'est pas si mauvais... si Rsk s'en occupe!** L'ouverture du pore mitochondrial qui va conduire à la sortie d'ATP et de cytochrome *c*, et à l'apoptose irréversible, est sous le contrôle des protéines de la famille Bcl-2 (*m/s* 2000, n° 2, p. 261). Bad est le chef de file pro-apoptotique de cette famille qui, lorsqu'il n'est pas phosphorylé, se lie à Bcl-2, ou Bcl-xL, pour bloquer leur action protectrice. Au contraire, lorsqu'il est phosphorylé sur les sérine 112 et 136, Bad reste cytosolique, associé à la protéine 14-3-3, et parfaitement inoffensif. On se rappelle que la kinase Akt phosphoryle la sérine 136. Il avait déjà été montré que la sérine 112 est le substrat de la protéine kinase dépendante de l'AMPc, la PKA. Cependant, les facteurs de croissance, comme le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) sur des neurones granulaires du cervelet, ou l'interleukine (IL)-3 sur des lymphocytes, induisent la phosphorylation de Bad sur la sérine 112 même après blocage de la PKA. Plusieurs groupes viennent d'identifier la famille des kinases de la protéine ribosomique S6, p90RSK, comme responsable de la phosphorylation de Bad, et de la prévention de l'apoptose par l'activation de la cascade des MAP kinases ERK1/ERK2 [1-4]. Pour les lymphocytes [1] c'est la recherche de la kinase activée en réponse à l'IL-3 et aux esters de phorbol qui a conduit à identifier p<sup>90</sup>RSK. Pour les neurones [2], c'est en notant que la sérine 112 était placée dans un site consensus de phosphorylation pour RSK que les auteurs ont engagé leur étude. Dans chaque cas les auteurs démontrent *in vitro* que Bad est un substrat de RSK, puis, sur cellules intactes, que seule l'inhibition de la cascade MAP-kinase prévient l'activation de RSK et la phosphorylation de Bad, enfin que la phosphorylation du site 112 est nécessaire et suffisante pour lever l'effet pro-apoptotique de Bad. Les RSK sont également capables de phosphoryler le facteur de transcription CREB sur la sérine 133, essentielle à son action. Le groupe

de Greenberg [2] rappelle que les souris mutantes *CREB*<sup>-/-</sup> ne sont pas viables, et présentent d'importantes anomalies du développement cérébral. De plus, l'expression du gène *Bcl-2* est sous le contrôle d'un promoteur inductible par CREB. Les MAP-kinases induisent donc la survie cellulaire et inhibent l'apoptose par de multiples mécanismes.

- [1. Tan Y, *et al. J Biol Chem* 1999; 274 : 34859-67.]
- [2. Boni A, *et al. Science* 1999; 286: 1358-62.]
- [3. Scheid MP, *et al. J Biol Chem* 1999 ; 274: 31108-13.]
- [4. Richards SA, *et al. Curr Biol* 1999; 9: 810-20.]

■■■■ **Dans les déficits de la cytochrome *c* oxydase, surtout, ne pas oublier l'assemblage!** Longtemps considérés comme responsables de maladies neuromusculaires, les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale peuvent entraîner des manifestations très diverses, atteignant de très nombreux tissus (cœur foie, tube digestif, glandes endocrines, rein, entre autres) [1]. La chaîne respiratoire est composée de quatre complexes multi-enzymatiques qui fonctionnent comme des transporteurs d'électrons. Le complexe IV de la chaîne respiratoire (cytochrome *c* oxydase ou COX) comporte treize sous-unités polypeptidiques dont trois seulement sont codées par des gènes mitochondriaux (COX I-III), les dix autres étant codées par des gènes nucléaires. Deux exemples prouvent que des gènes de ménage ubiquitaires peuvent, quand ils sont mutés, provoquer des déficits de COX et être responsables de maladies mitochondriales très spécifiques. L'assemblage nécessite en effet les gènes *SURF* (d'après le cluster de gènes *surfeit* de la souris) portés par le chromosome 9. Il a été démontré récemment que des mutations du gène *SURF1* étaient responsables de la forme la plus fréquente, récessive autosomique, d'une encéphalopathie de l'enfant,

le syndrome de Leigh (*m/s* 1999, n° 3, p. 409). Chez *Saccharomyces cerevisiae*, deux autres gènes d'assemblage, *SCO1* et *SCO2* (pour synthèse de la cytochrome *c* oxydase) avaient été individualisés. Ils ont été détectés chez l'homme. *SCO1* est localisé en 17p12-13, et *SCO2* en 22q13 [2]. Un groupe international vient de découvrir des mutations de *SCO2* dans trois cas sporadiques de déficience en COX, se traduisant cliniquement par une cardioencéphalomyopathie infantile létale [3]. Les trois enfants étaient hétérozygotes composites pour des mutations ponctuelles qui doivent toutes entraîner une perte de fonction de la protéine. Chacun des parents était porteur, à l'état hétérozygote, d'une seule mutation. Bien que *SCO1* et *SCO2* soient transcrits de façon ubiquitaire, il est possible qu'ils n'aient pas la même importance dans tous les tissus. De plus, ils ont probablement des fonctions différentes. Chez la levure, une mutation nulle de *SCO1* ne peut être complétée par une surexpression de l'ADNc de *SCO2* (de la levure ou de l'homme). Comme pour *SURF1* dans le syndrome de Leigh, il reste à comprendre le rôle de *SCO2* dans l'assemblage de COX et le mécanisme pathogénique par lequel la perte de fonction de ce gène ubiquitaire aboutit à cette forme mortelle d'encéphalocardiomyopathie.

- [1. Rötig A, *et al. Med Sci* 1997; 13: 18-27.]
- [2. Petruzzella V, *et al. Genomics* 1998; 15: 494-504.]
- [3. Lefkothea C, *et al. Nat Genet* 1999 ; 23: 333-7.]

**GERDA**  
Groupe d'Études et de Recherches en Dermato-Allergologie  
PARIS - Palais des Congrès - 5 au 7 octobre 2000

**Dermato-allergo-pédiatrie**  
**Pathologies allergiques des muqueuses**

Organisation scientifique :  
Dr Annik Pons-Guiraud/10, bd Malesherbes,  
75008 Paris, France.  
Tél. : 01 42 66 32 01/Fax : 01 42 66 32 13  
E-mail : Annik.Pons-guiraud@wanadoo.fr