

Les premières étapes du signal passant par la PI3-kinase

La phosphatidylinositol 3-kinase, également appelée phospho-inositide 3-kinase (PI3-kinase) est un relais important des signaux engendrés par de nombreuses hormones, telles l'insuline, les facteurs neurotrophiques et les facteurs de croissance. Il existe plusieurs isoformes de cette enzyme, les mieux connues ayant deux sous-unités de 85 et 110 kDa, la première régulatrice et la seconde catalytique. La sous-unité p85 se fixe à une séquence peptidique contenant une tyrosine phosphorylée par l'intermédiaire de son domaine SH2, activant ainsi la sous-unité catalytique à l'origine d'un signal dont les différentes étapes restaient jusqu'alors peu claires. Les informations acquises étaient que la PI3-kinase est spécifiquement inhibée par la Wortmannine, qu'elle aboutit, notamment, à l'activation de la p70^{S6K}, kinase phosphorylant la protéine ribosomique S6. Il est également établi que l'activité anti-apoptotique du facteur neurotrophique NGF sur des cellules neuronales en culture est relayée par la PI3-kinase. Le substrat de la PI3-kinase est principalement le phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PtdIns-4,5-P₂), transformé en PtdIns-3,4,5-P₃ [1] (*m/s* n° 6, vol. 11, p. 903 ; n° 8, vol. 11, p. 1189). Franke *et al.*, de Boston (MA, USA), démontrent maintenant qu'un probable dérivé du PtdIns-3,4,5-P₃, le PtdIns-3,4-P₂ est un ligand très fort de la protéine kinase Akt, encore appelée protéine kinase B (PKB) [2]. Akt/PKB contient un domaine PH (*pleckstrin homology*) (*figure 1*) dont l'intégrité est indispensable à la fixation du PtdIns-3,4-P₂. La fixation de Akt/PKB au phospholipide membranaire PtdIns-3,4-P₂ facilite sa dimérisation et son activation par phospho-

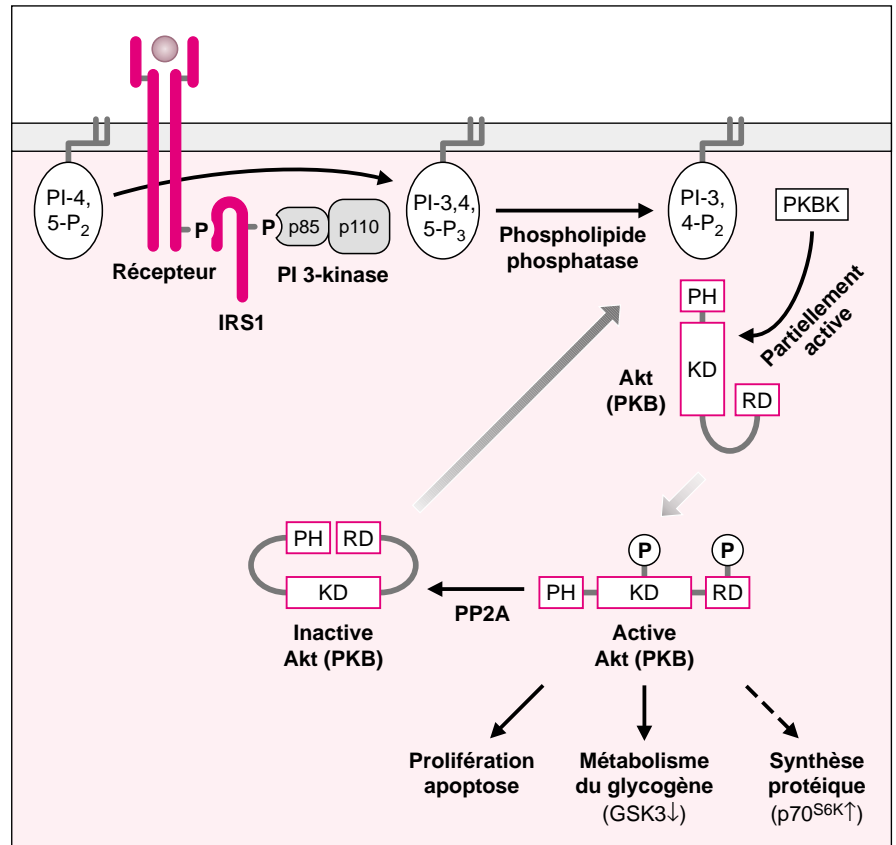


Figure 1. **Activation de la kinase Akt/PKB par les facteurs de croissance, par le truchement de la PI3-kinase.** Des facteurs de croissance ou des hormones se lient à leurs récepteurs, entraînent l'autophosphorylation de leur partie carboxy-terminale sur des résidus tyrosine. Directement ou par le truchement de molécules adaptatrices telles que IRS1, le récepteur autophosphorylé fixe la sous-unité régulatrice p85 de la PI3-kinase. L'activation de la sous-unité catalytique entraîne alors la phosphorylation du PtdIns-4,5-P₂ en PI-3,4,5-P₃ qui est déphosphorylé par une phospholipase mal caractérisée en PI-3,4-P₂. Ainsi, la kinase Akt/PKB inactive est recrutée à la membrane et se fixe par son domaine PH (*pleckstrin homology*) à ce phospholipide. Ce recrutement favorise l'activation de la kinase, qui implique probablement une phosphorylation par une PKB kinase (PKBK) membranaire. Ainsi activée, l'Akt/PKB est relâchée de la membrane et agit sur ses cibles : activation de la p70^{S6K}, impliquée dans la synthèse protéique ; inactivation de la GSK3, aboutissant à une stimulation de la synthèse du glycogène ; augmentation de la prolifération et inhibition de l'apoptose. Des protéine-phosphatases, peut-être de la famille PP2A, inactivent l'Akt/PKB par déphosphorylation. KD : kinase domain ; RD : regulation domain.

rylation. Il semble que cette phosphorylation d'Akt/PKB soit le fait d'une ou plusieurs PKB-kinase(s) membranaire(s). Ensuite, Akt/PKB activée semble agir sur plusieurs cibles et dans plusieurs phénomènes, probablement indirectement, par l'intermédiaire de cascades d'événements dont les différentes étapes restent inconnues: activation de la synthèse protéique passant par la stimulation de la p70^{S6K}, inactivation de la glycogène synthase kinase GSK3, l'inacti-

vant et conduisant donc à l'activation de la glycogène synthase, et enfin stimulation de la prolifération et inhibition de l'apoptose [3]. Pour compléter ce schéma, de nombreuses études restent ainsi nécessaires. Au niveau des premières étapes, on ne connaît pas encore bien les enzymes responsables de la déphosphorylation du PtdIns-3,4,5-P₃ en PtdIns-3,4-P₂. Ensuite, les voies contrôlées par Akt/PKB restent obscures. Cependant, le mécanisme par lequel une kinase lipidique peut activer toute

une cascade de transmission du signal semble élucidé.

A.K.

1. Hemmings BA. Akt signaling: linking membrane events to life and death decisions. *Science* 1997; 275: 628-30.
2. Franke TF, Kaplan DR, Cantley LC, Tokert A. Direct regulation of the Akt proto-oncogene product by phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate. *Science* 1997; 275: 665-8.
3. Dudek H, Datta SR, Franke TF, Birnbaum MJ, Yao R, Cooper G, Segal RA, Kaplan DR, Greenberg ME. Regulation of neuronal survival by the serine-threonine protein kinase Akt. *Science* 1997; 275: 661-4.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **La leptine a un effet direct sur le tissu adipeux.** La découverte de la leptine [1, 2] agissant sur la prise alimentaire et le métabolisme énergétique a fait naître l'espoir de la mise au point d'un traitement de l'obésité. L'injection répétée de cette hormone chez les souris *ob/ob* permet en effet de réduire leur excès pondéral en diminuant nettement la prise alimentaire [3, 4]. Des résultats analogues ont été récemment obtenus chez ces mêmes animaux en exprimant la leptine à l'aide d'un adénovirus recombinant [4 5]. Cependant, l'effet de cette hormone chez les animaux non obèses n'est pas clair [3, 4]. C'est pourquoi, l'équipe de R.H. Unger (Dallas, TX, USA) a fait synthétiser la leptine par des rats normaux à l'aide d'un adénovirus recombinant exprimant l'ADNc de la leptine (Ad-leptine) [6]. Après injection intracarotidienne du vecteur, la concentration plasmatique de leptine est multipliée par 10 et maintenue constante pendant les 28 jours d'observation. Il en résulte une diminution de la prise alimentaire de 30 % à 50 %, corrélée à une diminution de la prise de poids d'environ 6 fois par rapport à des rats normaux du même âge. Afin de déterminer si les effets observés étaient uniquement liés à la baisse

de la prise alimentaire ou à l'hyperleptinémie, chaque rat traité avec l'Ad-leptine est apparié à un rat normal recevant l'apport alimentaire correspondant à la prise de l'animal traité. L'effet sur le poids est analogue. Mais au terme des 28 jours, les dépôts graisseux habituels ont disparu chez les rats hyperleptinémiques, alors qu'ils sont préservés, bien que diminués, chez les rats normaux. Sur le plan métabolique, la glycémie est restée normale dans les deux populations alors que l'insulinémie et la triglycéridémie ont diminué de façon plus importante chez les rats hyperleptinémiques. Ces travaux montrent donc que la leptine, outre son effet sur la satiété, a un effet direct sur le tissu adipeux et les dépôts graisseux et améliore la sensibilité de l'organisme à l'insuline.

- [1. Zhang Y, *et al. Nature* 1994; 372: 425-32.]
- [2. Kahn A. *Med Sci* 1995; 11: 1463-4.
- [3. Pelleymounter MA, *et al. Science* 1995; 269: 540-3.]
- [4. Campfield LA, *et al. Science* 1995; 269: 546-9.]
- [5. Muzzin P, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14804-8.]
- [6. Chen G, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14795-9.]

■ 7th International Conference on Environmental Mutagens ■ (ICEM 97)

Toulouse, 7-12, September 1997

Programme

Metabolism of mutagens and chemical carcinogens • Structure activity relationship in carcinogenesis and mutagenesis: what is their true role and value? • Mismatch repair, replication fidelity and cancer • Base excision repair • Nucleotide excision repair and transcription • Cell cycle and repair • Chromatin and DNA repair • Induced responses to genotoxic stress • DNA recombination, transposition, amplification • Radiation sensitivity, recombination and repair • Ionizing radiation and mechanism of genetic instability • Mutational signatures of known environmental carcinogens • Germ line mutations in mammals and risk evaluation • Identification and evaluation of environmental mutagens, ecogenotoxicology • New mutagenicity tests and their evaluation • Transgenic model for studying environmental mutagenesis • DNA adduct and human cancers • Role of oxidative damage, mutagens and antimutagens in relation to nutrition • Biological consequences of sun exposure • Regulations update and industrial views. Round table discussion.

Renseignements

Europa Organisation
5, rue Saint-Pantaléon, BP 844,
31015 Toulouse Cedex 6, France.
Fax: + 33 5 61 21 28 54/57