

Le contrôle du déclenchement de la synthèse protéique contribue au réglage de la glycémie

De nombreuses maladies sont liées à des défauts de traduction et de conformation de protéines dans le réticulum endoplasmique [1-3]. De cet organite émane une voie de contrôle de la traduction des ARN messagers en protéines [4]. Récemment, deux laboratoires viennent de montrer que l'altération du contrôle du déclenchement de la synthèse protéique entraîne des défauts de l'homéostasie du glucose [5, 6].

Le réticulum endoplasmique est le compartiment cellulaire où les protéines sécrétées ou membranaires sont synthétisées et acquièrent leurs modifications post-traductionnelles et leur structure tridimensionnelle. Ce processus est perturbé lorsque les cellules sont exposées à des drogues ou cultivées dans un milieu carencé en glucose. Des protéines de conformation incorrecte s'accumulent alors dans le réticulum endoplasmique. C'est grâce à ce biais expérimental qu'il a pu être montré que les cellules sont capables de s'adapter à ce qui fut nommé « stress du réticulum endoplasmique ». La réponse à ce type de stress consiste, d'une part, à augmenter la transcription de gènes codant pour des protéines chaperons localisées dans le réticulum endoplasmique et pour des enzymes impliquées dans la dégradation des protéines, d'autre part, à bloquer le déclenchement de la synthèse protéique. La finalité de ces modifications est d'augmenter la capacité fonctionnelle du réticulum endoplasmique et d'empêcher l'accumulation de nouvelles protéines incorrectes. Si ces réponses adaptatrices ne suffisent pas à restaurer l'état normal des cellules, il y a alors induction d'un programme d'apoptose [4]. PERK (*PKR-like ER kinase*) est une protéine-kinase transmembranaire dont nous avons démontré la liaison à la protéine cha-

peron BIP, liaison qui contrôle son activité kinase [7]. En condition de stress, BIP se dissocie de PERK et entraîne son oligomérisation, ce qui induit son activité kinase (figure 1). PERK ainsi activée phosphoryle la sérine 51 du facteur de déclenchement de la synthèse protéique eIF2 α , ce qui conduit à atténuer celle-ci [8] jusqu'au retour de conditions favorables. Les mammifères possèdent trois autres kinases capables de phos-

phoryler la sérine 51 d'eIF2 en réponse à différents stimulus: GCN2 est activée par des carences en acides aminés, HRI par des limitations en hème et PKR par des ARN double-brin présents lors d'infections virales. Deux stratégies ont été récemment développées afin de mieux appréhender *in vivo* l'importance de ces modifications: Harding et ses collaborateurs [5] ont inactivé le gène codant pour PERK et produit des souris homozy-

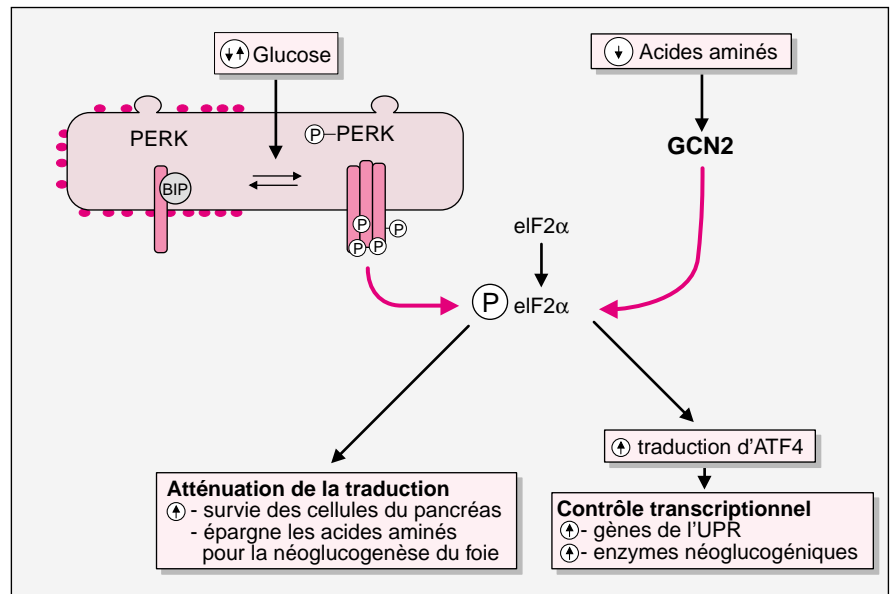


Figure 1. Les différentes réponses à la phosphorylation de eIF2 α . En cas de flux important de protéines dans le RE, par exemple en condition de glycémie élevée dans les cellules β pancréatiques, PERK est activée en réponse à la dissociation de son répresseur, BIP [7]. GCN2, kinase cytoplasmique est activée lors de carences en acides aminés par un mécanisme moléculaire inconnu. GCN2 ou PERK phosphorylent alors eIF2 α ce qui conduit à atténuer la traduction de la plupart des transcrits. Ce mécanisme est garant de la survie des cellules. L'ARN codant pour ATF4 est une exception car il est préférentiellement traduit lorsque eIF2 α est phosphorylé [6, 11]. En conséquence, il y a d'une part atténuation de la synthèse protéique et induction de certains gènes de l'UPR par ATF4. PERK participe au contrôle de la glycémie essentiellement en assurant la survie des cellules β . GCN2 pourrait intervenir dans cette voie en épargnant les acides aminés pour la néoglucogenèse et contribuer à l'activation transcriptionnelle des enzymes néoglucogéniques [6].

gotes *PERK*^{-/-}. Scheuner et ses collègues [6] ont muté le site de phosphorylation d'eIF2 α , en substituant à la sérine 51 une alanine, créant ainsi un mutant homozygote eIF2 α A/A. Les cellules mutantes *PERK*^{-/-} et eIF2 α A/A, soumises à un stress du réticulum endoplasmique, sont incapables d'atténuer la synthèse de nouvelles protéines et meurent [6, 9], ce qui démontre que la survie de cellules exposées au stress induit expérimentalement dépend d'une modulation de la traduction. Cependant, le rôle physiologique de l'activation de PERK ou de la phosphorylation d'eIF2 α restait à démontrer. L'analyse de l'état d'activation de PERK et de la phosphorylation d'eIF2 dans des tissus de souris montre que ces deux protéines sont phosphorylées, en particulier dans le pancréas, ce qui implique que la synthèse protéique est naturellement atténuée *in vivo* [5]. De plus, des cellules eIF2 α A/A en culture synthétisent les protéines plus activement que des cellules sauvages [6]. L'activation de PERK et la phosphorylation d'eIF2 α freinent donc la synthèse protéique, probablement afin d'ajuster celle-ci à l'apport métabolique. L'analyse de souris *PERK*^{-/-} et eIF2 α A/A confirme ce modèle [5, 6]. Ces souris mutantes se développent normalement et à la naissance, ne présentent pas d'anomalies phénotypiques majeures. Cependant, elles deviennent rapidement incapables de régler l'homéostasie du glucose. Les souris eIF2 α A/A meurent hypoglycémiques 18 heures après la naissance alors que les souris *PERK*^{-/-} développent une hyperglycémie sévère après 4 semaines de vie. Les cellules β des îlots de Langerhans, productrices d'insuline, disparaissent par apoptose progressivement après la naissance chez les souris déficientes pour PERK et sont en nombre très réduit chez les embryons eIF2 α A/A. La sécrétion d'insuline fait par conséquent défaut. Les différences de phénotypes observées chez

les souris *PERK*^{-/-}, hyperglycémiques, et eIF2 α A/A hypoglycémiques, pourraient être attribuées aux autres kinases de eIF2 α (figure 1). *In utero*, la glycémie foetale est sous contrôle maternel. À la naissance, la néoglucogénèse doit être activée afin de satisfaire les besoins du nouveau-né; ce processus est déficient chez les souris eIF2 α A/A. Ces deux articles [5, 6] s'accordent donc pour démontrer que la phosphorylation de eIF2 α n'est pas indispensable au développement mais est nécessaire au contrôle du métabolisme du nouveau-né. Dans les cellules β , PERK ajuste le taux de synthèse protéique en fonction de la glycémie. Lorsque celle-ci est élevée, les cellules β doivent sécréter une quantité importante d'insuline. PERK intervient alors en phosphorylant eIF2 α pour freiner la synthèse protéique afin d'assurer la qualité des protéines produites et ainsi garantir la survie des cellules. Des mutations homozygotes dans le gène codant pour PERK, conduisant à une perte de fonction, ont été trouvées chez des patients atteints d'un type de diabète rare appelé syndrome de Wolcott-Rallison, caractérisé aussi par une destruction des cellules β [10]. Cependant, il faut s'interroger sur la raison de la destruction sélective des cellules β chez les individus dont le gène codant pour PERK est muté. Puisque ce gène est exprimé dans tous les tissus, on doit s'attendre à ce que l'absence de PERK soit délétère dans d'autres tissus que le pancréas. L'analyse d'autres cellules sécrétrices des souris n'exprimant pas PERK permettra de répondre à cette question. L'intérêt des travaux de Harding, Scheuner et leurs collègues [5, 6] est de démontrer qu'il est nécessaire de freiner la machinerie de synthèse protéique afin d'assurer la production de produits corrects et de minimiser celle de produits aberrants ou protéotoxiques. PERK et eIF2 α veillent à ajuster le taux de synthèse protéique dans le réticulum endoplasmique à la

capacité de cet organite à assurer la maturation des protéines. La voie de réponse au stress du réticulum endoplasmique est en fait une voie de contrôle homéostatique.

Anne Bertolotti

Neurogénétique moléculaire, Inserm E. 9913, Genopole, 2, rue Gaston-Crémieux, CP 5724, 91057 Évry Cedex, France.

1. Aridor M, Balch WE. Integration of endoplasmic reticulum signaling in health and disease. *Nat Med* 1999; 5: 745-51.
2. Bertolotti A, Wang X, Novoa I, Jungreis R, Schlessinger K, Cho JH, West AB, Ron D. Increased sensitivity to dextran sodium sulfate colitis in IRE1 β -deficient mice. *J Clin Invest* 2001; 107: 585-93.
3. Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, Mizuno Y, Takahashi R. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of parkin. *Cell* 2001; 105: 891-902.
4. Kaufman RJ. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls. *Genes Dev* 1999; 13: 1211-33.
5. Harding HP, Zeng H, Zhang Y, Jungreis R, Chung P, Plesken H, Sabatini DD, Ron D. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction in *perK*^{-/-} mice reveals a role for translational control in secretory cell survival. *Mol Cell* 2001; 7: 1153-63.
6. Scheuner D, Song B, McEwen E, et al. Translational control is required for the unfolded protein response and *in vivo* glucose homeostasis. *Mol Cell* 2001; 7: 1165-76.
7. Bertolotti A, Zhang Y, Hendershot LM, Harding HP, Ron D. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 326-32.
8. Harding HP, Zhang Y, Ron D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature* 1999; 397: 271-4.
9. Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, Zeng H, Ron D. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. *Mol Cell* 2000; 5: 897-904.
10. Delepine M, Nicolino M, Barrett T, Golaumally M, Lathrop GM, Julier C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000; 25: 406-9.
11. Harding HP, Novoa II, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell* 2000; 6: 1099-108.