

La connexion PI3 kinase-Akt-Bad, un mécanisme majeur du contrôle de l'apoptose

En une progression harmonieuse et régulière, les différentes étapes du contrôle de l'apoptose sont toutes élucidées les unes après les autres. Les progrès récents rapportés par deux équipes américaines, l'une de Ann Harbor dans le Michigan [1] et l'autre de Boston, dans le Massachusetts [2] concernent l'inhibition de l'apoptose par des co-facteurs de croissance ou facteurs de survie dont le signal passe par l'intermédiaire de la phosphatidylinositol-3 kinase (PI3 kinase). Rappelons le début de l'histoire: il y a quelques mois, nous rapportions dans ces colonnes que la protéine pro-apoptotique Bad, de la famille Bcl-2, était la cible des facteurs de survie [3]. En effet, des cytokines telles que IL-3 inhibent l'apoptose de cellules dépendantes de ce facteur en promouvant la phosphorylation de Bad. Phosphorylée sur les sérines 112 et 136, Bad ne peut plus se dimériser avec un partenaire anti-apoptotique de type Bcl-X_L mais, en revanche, est séquestrée dans le cytoplasme sous la forme d'un complexe avec la protéine 14-3-3 [3]. A l'inverse, lorsque Bad n'est pas phosphorylée, elle est recrutée à la membrane des mitochondries où elle se dimérise avec un partenaire anti-apoptotique dont, probablement, elle inhibe l'effet, provoquant l'apoptose. Toute une autre série de travaux, également rapportés dans *médecine/sciences* insistaient sur le rôle essentiel de la protéine-kinase Akt/PKB dans la transmission du pouvoir anti-apoptotique de facteurs de survie de type NGF, IL3, etc. (*m/s* n° 4, vol. 13, p. 608; n° 8-9, vol. 13, p. 1076). La PI3 kinase existe sous plusieurs isoformes dont la mieux caractérisée est constituée de deux types de sous-unités: une sous-unité régula-

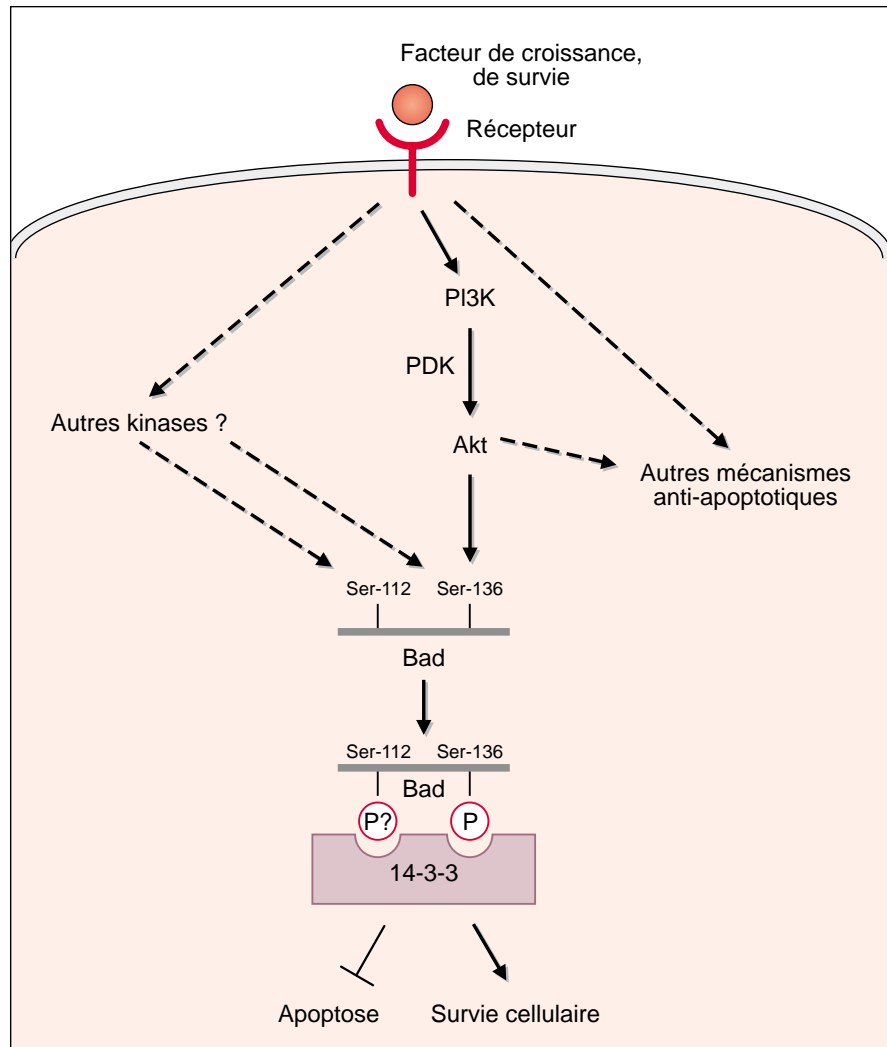


Figure 1. **Schéma de la régulation de l'apoptose par les facteurs de survie.** Les facteurs de survie se lient à leurs récepteurs, aboutissant à l'activation de la PI3 kinase et d'Akt/PKB qui phosphorylent au moins l'un des résidus de la protéine anti-apoptotique Bad. Phosphorylée, celle-ci est séquestrée dans le cytoplasme sous la forme d'un complexe avec la protéine 14-3-3 et n'est donc plus disponible pour inhiber le pouvoir anti-apoptotique de BclX_L, et probablement d'autres membres de cette famille tels que Bcl-2. PDK: phosphatidylinositol-dépendent kinase.

trice, de 85 kDa qui se fixe à des sites contenant une tyrosine phosphorylée, et une sous-unité catalytique de 110 kDa qui, comme son nom l'indique, permet la synthèse de phosphatidylinositol phosphorylé en position 3 (*m/s n° 6, vol. 11, p. 903*). On sait que ces dérivés agissent au moins de deux manières: ils contribuent à recruter à la membrane la protéine Akt/PKB qui reconnaît les PtdIns 3-P par son domaine pleckstrine [4]; et par l'activation d'une nouvelle famille de protéine-kinases dont deux membres ont été caractérisés, appelées *phosphatidylinositol-dependent kinases* (PDK) [5]. Ces enzymes phosphorylent alors Akt/PKB positionnée à la membrane plasmique, parachevant son activation. Par toute une série d'expériences parfaitement convaincantes, et travaillant sur différents systèmes cellulaires et différents facteurs de survie, del Peso *et al.* [1] et Datta *et al.* [2] démontrent maintenant que les facteurs de survie agissent notamment par l'intermédiaire de la PI3-kinase, leur action étant

donc inhibée par les inhibiteurs de cette kinase tels que la wortmannine et le LY 294002. L'activation de la kinase Akt/PKB, selon les modalités décrites ci-dessus, l'amène alors à phosphoryler ses cibles. Les seules cibles d'Akt/PKB connues jusqu'à présent étaient la glycogène-synthase-kinase 3 (GSK3) et la phosphofructokinase 2 de cœur (PFK-2) [6]. Le site phosphorylé par Akt/PKB au niveau de ces protéines est voisin de celui entourant les sérines 112 et 136 de la protéine pro-apoptotique Bad [3]. De fait, Akt activé semble permettre la phosphorylation de ces résidus [1, 2] ou, au moins, de la sérine 136 [2]. Il est, en fait, possible que les facteurs de survie mettent en jeu d'autres kinases qui pourraient intervenir dans la phosphorylation de la sérine 112. Par ailleurs, ces résultats n'excluent pas que les récepteurs de facteurs de survie impliquent également d'autres systèmes (*figure 1*). Ces résultats sont intellectuellement satisfaisants en ce qu'ils établissent le lien manquant entre deux des phéno-

mènes récemment décrits: le rôle d'Akt/PKB dans l'apoptose et l'intervention de la phosphorylation de Bad dans la régulation de ce phénomène.

A.K.

1. del Peso L, Gonzales-Garcia M, Page C, Herrera R, Nuñez G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997; 278: 687-9.
2. Datta SR, Dudek H, Tao X, Masters S, Fu H, Gotoh Y, Greenberg ME. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell* 1997; 91: 231-41.
3. De la Coste A, Perret C. Bad est-elle la protéine cible des facteurs de survie? *Med Sci* 1997; 13: 384-6.
4. Boivin P, Lecomte M. Les domaines homologues de la pleckstrine. *Med Sci* 1997; 13: 639-46.
5. Alessi DR, Deak M, Casamayor A, Caudwell FB, Morrice N, *et al.* 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1): structural and functional homology with the *Drosophila* DSTPK61 kinase. *Curr Biol* 1997; 7: 776-89.
6. Deprez J, Vertommen D, Alessi DR, Hue L, Rider MH. Phosphorylation and activation of heart 6-phosphofructo-2-kinase by protein kinase B and other protein kinases of the insulin signaling cascades. *J Biol Chem* 1997; 272: 17269-75.

Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire

Colloque du groupe thématique

Phosphorylation des protéines

Arcachon – 21-23 septembre 1998

Le colloque couvrira les différents aspects de l'étude des protéine-kinases et des phosphoprotéines phosphatases.

THÈMES ABORDÉS

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Signalisation <input type="checkbox"/> Différenciation <input type="checkbox"/> Prolifération <input type="checkbox"/> Dynamique cellulaire | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Interactions cellulaires <input type="checkbox"/> Trafic intracellulaire <input type="checkbox"/> Études structurales <input type="checkbox"/> Etc. |
|---|---|

Les présentations auront lieu sous la forme de communications orales brèves ou d'affiches. La participation de jeunes chercheurs est vivement encouragée.

INSCRIPTIONS ET INFORMATIONS

La date limite de préinscription est le 15 janvier 1998. Renseignements auprès du Pr Bernard Ducommun

IPBS - Cnrs, 205, route de Narbonne – 31077 Toulouse Cedex, France.

Tél. : 05 61 17 59 31 - Fax : 05 61 17 59 05 - sfbbm98@ipbs.fr

L'accès à Arcachon est simple : gare SNCF-TGV à proximité du palais des congrès, aéroport de Bordeaux-Mérignac à 30 mn.

COMITÉ D'ORGANISATION

Pr Bernard DUCOMMUN (Toulouse), Dr Michèle CAIZERGUES-FERRER (Toulouse)

Dr Michel VERON (Paris)