

Un nouveau mécanisme de régulation de PTEN par la PI3-kinase

I. Ben Sahra

© Springer-Verlag France 2011

La voie de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) est dérégulée dans plusieurs situations pathologiques, notamment dans plusieurs cancers, le diabète, l'obésité et l'insulino-résistance.

La PI3-kinase est constituée d'une sous-unité catalytique, p110 α , et d'une sous-unité régulatrice, p85 α . La p85 α joue un rôle important dans la stabilité et la localisation de l'activité enzymatique de la sous-unité p110 α . Cette enzyme est responsable de la production de phospholipides clés, les phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphates (PI3,4,5P₃) nécessaires à la transduction du signal lors d'une stimulation par un facteur de croissance, tel que l'insuline. La phosphatase PTEN déphosphoryle les phospholipides, PI3,4,5P₃ en PI4,5P₂, diminuant ainsi la transduction du signal, et donc la réponse aux facteurs de croissance. L'étude de Chagpar et al. [1] montre que la sous-unité p85 α , par son domaine BH, peut interagir directement avec PTEN induisant ainsi une augmentation de son activité phosphatase. La surexpression d'un mutant de la PI3K incapable de se lier à PTEN conduit à une augmentation du niveau basal de la

phosphorylation de la protéine kinase Akt, activée par la voie PI3K. À travers cette régulation, les auteurs suggèrent que la PI3-kinase peut contrôler son propre niveau d'activité. Cela pourrait expliquer pourquoi les souris invalidées pour l'isoforme p85 α gardent une activité PI3K élevée en utilisant l'isoforme p50 α capable de lier la sous-unité p110 α [2]. Cependant, contrairement à l'isoforme p85 α , la protéine p50 α est incapable de se lier à PTEN. Par conséquent, il a été observé une plus forte activation de la voie PI3K chez les souris p85 α $-/-$, corrélant bien avec le rôle contradictoire de la p95 α consistant soit à optimiser l'activation de la p110 α , soit à l'inhiber par l'intermédiaire de PTEN. Le fonctionnement de la sous-unité p85 α doit donc être réévalué, car ce n'est plus seulement un régulateur de la production de PI3,4,5P₃ par la p110 α -PI3K, mais c'est également un régulateur de la déphosphorylation des PI3,4,5P₃ par l'intermédiaire de l'activation de la phosphatase PTEN. Cela est d'autant plus important que la PI3-kinase joue un rôle central dans les voies métaboliques de l'insuline, dont le transport de glucose.

I. Ben Sahra

Inserm U895, centre méditerranéen de médecine moléculaire,
bâtiment universitaire Archimède,
151, route Saint-Antoine-de-Ginestière, BP 23194,
F-06204 Nice cedex 03, France
Université de Nice–Sophia-Antipolis, faculté de médecine,
F-06000 Nice, France
Inserm U895, C3M, équipe 7, F-06000 Nice, France

Références

1. Chagpar RB, Links PH, Pastor MC, et al (2010) Direct positive regulation of PTEN by the p85 subunit of phosphatidylinositol-3-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(12):5471–6
2. Terauchi Y, Tsuji Y, Satoh S, et al (1999) Increased insulin sensitivity and hypoglycaemia in mice lacking the p85 alpha subunit of phosphoinositide-3-kinase. *Nat Genet* 21(2):230–5