

T transport de glucose dans les tissus sensibles à l'insuline : implication de la protéine kinase B

Dans les cellules de mammifères, l'insuline est impliquée dans une grande variété de réponses biologiques. Dans les cellules musculaires et adipeuses, l'hormone stimule le captage du glucose en provoquant la redistribution rapide et réversible du transporteur GLUT4 d'un compartiment intracellulaire de stockage vers la membrane plasmique (*m/s* 2001, n° 5, p. 643) (revue dans [1]). Bien que l'existence de ce processus soit parfaitement établie, la voie de signalisation déclenchée par l'insuline et responsable des mouvements intracellulaires des transporteurs de glucose comporte encore des points obscurs. L'insuline se lie à son récepteur qui devient actif en s'auto-phosphorylant et phosphoryle ensuite plusieurs protéines cytosoliques sur des sites tyrosine, en particulier les IRS (*insulin receptor substrate*). Parmi les protéines à domaine SH2 capables de se lier aux IRS phosphorylés, la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) joue un rôle central dans la transduction du signal insulinaire. La PI3K catalyse la phosphorylation des lipides sur la position D-3 de leur cycle inositol pour produire des 3'-phospho-inositides, phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate (PI-3,4P₂) et phosphatidylinositol-3, 4,5-trisphosphate (PI-3,4,5P₃) ([2] et *m/s* 2001, n° 5, p. 577).

Jusqu'à très récemment, notre connaissance de la voie de signalisation de l'insuline impliquée dans le contrôle du transport de glucose ne dépassait pas l'activation de la PI3K. Cependant, les esters de PI-3,4,5P₃ ne permettant pas de reproduire à eux seuls l'effet de l'insuline [3], il est apparu que d'autres protéines en aval de l'enzyme étaient mises en jeu.

L'un des candidats était la sérine/thréonine kinase appelée protéine kinase B (PKB) ou c-Akt, homologue cellulaire de l'oncogène viral v-Akt. Trois isoformes de PKB ont été clonées, PKB α , PKB β et PKB γ (aussi nommées Akt1, Akt2 et Akt3, respectivement). PKB α est l'isoforme exprimée principalement dans le muscle squelettique, alors que PKB β est majoritairement présente dans les adipocytes. PKB est une protéine de 50 kDa qui comprend un domaine d'homologie à la pleckstrine (PH), un domaine kinase et un domaine de régulation carboxy-terminal. PKB est activée en deux étapes distinctes. La première implique la liaison des phospho-inositides PI-3,4P₂ et/ou PI3,4,5P₃ au domaine PH, ce qui induit un changement de conformation de l'enzyme et sa redistribution du cytoplasme vers la membrane plasmique. La deuxième étape est la phosphorylation de deux sites spécifiques, l'un localisé dans le domaine kinase (Thr³⁰⁸ pour PKB α) et l'autre dans le domaine carboxy-terminal de l'enzyme (Ser⁴⁷³ pour PKB α). La kinase responsable de la phosphorylation du site Thr³⁰⁸ a été identifiée, clonée, et nommée *3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1* (PDK1). En revanche, l'identité de la kinase impliquée dans la phosphorylation du site Ser⁴⁷³ reste encore inconnue à ce jour [4, 5].

La première cible de la PKB identifiée a été la *glycogen synthase kinase-3* (GSK3), qui contribue au contrôle de l'activité de nombreux facteurs de transcription, et de processus cellulaires comme la synthèse de glycogène et la synthèse protéique [6]. Ultérieurement, le rôle de la PKB dans le contrôle de la survie cellu-

laire a été révélé [7]. Puis, plusieurs équipes testèrent la participation de cette enzyme à l'activation du transport de glucose en surexprimant des formes dominantes positives dans les adipocytes et les cellules musculaires. Ces études ont toutes montré que la surexpression de ce type de mutant induisait une augmentation significative de l'activité basale de PKB et une élévation du transport de glucose jusqu'à un niveau comparable à celui observé en présence d'insuline. De plus, cet accroissement du transport de glucose put être attribué à une potentialisation du recrutement de GLUT4 à la membrane plasmique [8]. Des expériences de micro-injection d'anticorps anti-PKB dans des adipocytes [9] et de surexpression d'une forme dominante négative de PKB (mutée sur les sites de phosphorylation et de liaison de l'ATP) dans des cellules musculaires [10] confirmèrent la participation de l'enzyme à la voie de signalisation de l'insuline. En effet, dans les deux cas, une inhibition de l'action de l'insuline sur les mouvements intracellulaires de GLUT4 a été obtenue. Ces observations sont encore renforcées par des données publiées très récemment qui montrent que l'inactivation du gène *PKB β* chez la souris provoque une résistance périphérique à l'insuline [11]. Il est cependant regrettable qu'aucune donnée ne soit fournie, dans cet article, concernant le contrôle du transport de glucose dans les adipocytes qui constituent le site principal, sensible à l'insuline, d'expression de cette isoforme.

A ce jour, le mécanisme par lequel PKB transmet le signal de l'insuline n'est pas encore élucidé. Cependant, des études récentes suggèrent que,

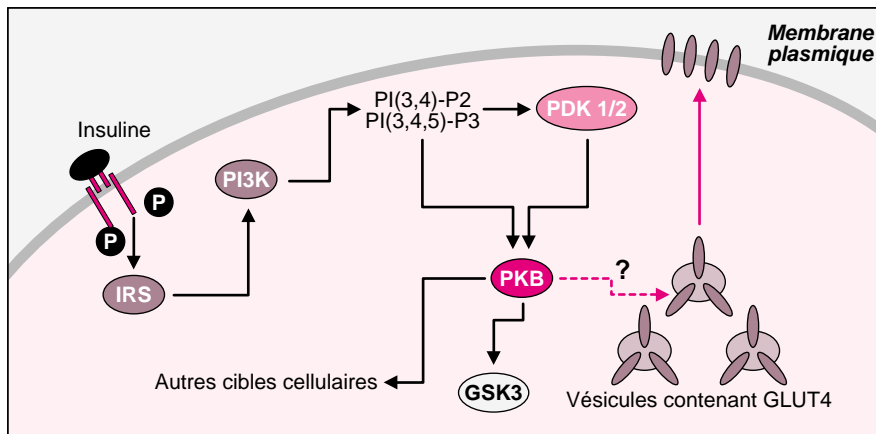


Figure 1. Rôle de la protéine kinase B (PKB) dans le contrôle du transport de glucose par l'insuline. L'insuline, en se liant à son récepteur, induit la phosphorylation des IRS (insulin receptor substrates). Ceux-ci recrutent la PI3K à la membrane plasmique où elle catalyse la formation de 3'-phospho-inositides impliqués dans l'activation de PDK1/2 qui phosphoryle et active la PKB. Puis, la PKB provoque le mouvement des vésicules contenant GLUT4 de leur réserve intracellulaire vers la membrane plasmique par un mécanisme qui n'est pas encore défini.

sous l'action de l'insuline, la PKB se localise dans les vésicules contenant GLUT4. La phosphorylation par la PKB de protéines spécifiques présentes dans ces vésicules n'est donc pas une hypothèse à exclure [8]. L'importance de PKB dans le contrôle du métabolisme du glucose soulève l'hypothèse selon laquelle certains types de résistance à l'insuline pourraient résulter d'une déficience dans l'expression ou l'activité de cette enzyme. Néanmoins, seules des données prôtant à controverse sont disponibles à ce jour et il reste difficile de mesurer l'importance physiopathologique d'un déficit en PKB chez l'homme [8].

Malgré des avancées notables, nous sommes encore loin de comprendre

in extenso les processus relayant l'activation du transport du glucose cellulaire par l'insuline. Outre la PKB, d'autres protéine kinases comme les PKC ζ et λ sont également impliquées [8]. De plus, une nouvelle voie activée par l'insuline, indépendante de la PI3K a été très récemment découverte [12]. L'élucidation de l'importance relative des protéines impliquées à différents niveaux dans le contrôle du transport de glucose est un défi pour notre compréhension de la voie de signalisation de l'insuline.

1. Gould GW, Holman GD. The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression. *Biochem J* 1993; 295: 329-41.

2. Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J* 1998; 333: 471-90.

3. Jiang T, Sweeney G, Rudolf MT, Klip A, Traynor-Kaplan A, Tsien RY. Membrane-permeant esters of phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *J Biol Chem* 1998; 273: 11017-24.

4. Coffey PJ, Jin J, Woodgett JR. Protein kinase B (c-Akt): a multifunctional mediator of phosphatidylinositol 3-kinase activation. *Biochem J* 1998; 335: 1-13.

5. Vanhaesebroeck B, Alessi DR. The PI3K-PDK1 connection: more than just a road to PKB. *Biochem J* 2000; 346: 561-76.

6. Cross DA, Alessi DR, Cohen P, Andjelkovich M, Hemmings BA. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* 1995; 378: 785-9.

7. Datta SR, Brunet A, Greenberg ME. Cellular survival: a play in three Akts. *Genes Dev* 1999; 13: 2905-27.

8. Hajdich E, Litherland CJ, Hundal HS. Protein kinase B (PKB/Akt)-a key regulator of glucose transport? *FEBS Lett* 2001; 492: 199-203.

9. Hill MM, Clark SF, Tucker DF, Birnbaum MJ, James DE, Macaulay SL. A role for protein kinase B β /Akt2 in insulin-stimulated GLUT4 translocation in adipocytes. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 7771-81.

10. Wang Q, Somwar R, Bilan PJ, et al. Protein kinase B/Akt participates in GLUT4 translocation by insulin in L6 myoblasts. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 4008-18.

11. Cho H, Mu J, Kim JK, et al. Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB β). *Science* 2001; 292: 1728-31.

12. Baumann CA, Ribon V, Kanzaki M, et al. CAP defines a second signalling pathway required for insulin-stimulated glucose transport. *Nature* 2000; 407: 202-7.

Éric Hajdich

Division of Molecular Physiology, School of Life Sciences, MSI/WTB Complex, University of Dundee, Dundee DD1 5EH, Royaume-Uni.

e.hajdich@dundee.ac.uk