

## **L**es mitochondries : organisatrices du suicide cellulaire, exécutrices de la cytothanatose

**L**es mitochondries ont récemment connu un regain d'intérêt inédit au sein de la communauté scientifique parce qu'elles ont émergé comme chefs d'orchestre de la régulation du processus de mort cellulaire. Ces organites collectent les informations relatives au métabolisme cellulaire et aux cascades de transduction de signaux, intègrent ces informations, décident alors du sort des cellules et participent le cas échéant à l'exécution de la sentence de mort. L'apoptose (mort cellulaire programmée) peut être définie comme un processus triphasique : déclenchement, décision et dégradation. Au cours de la phase de déclenchement du processus apoptotique, des seconds messagers s'accumulent dans la cellule et vont finalement agir sur les mitochondries afin d'augmenter la perméabilité de leurs membranes. La nature de tels agents perméabilisants dépend du stimulus inducteur de la mort et se révèle ainsi relativement hétérogène. Au cours de la phase de décision, la perméabilisation des membranes mitochondriales se produit, probablement *via* une série limitée de mécanismes. Finalement, la phase de dégradation est amorcée par l'activation d'hydrolases cataboliques, principalement les caspases (protéases à cystéines spécifiques de l'apoptose qui clivent leurs substrats respectifs après des résidus aspartate) et de nucléases. Ces hydrolases sont activées grâce à la libération de protéines normalement séquestrées dans l'espace intermembranaire [1]. Nous résumons ici les avancées réalisées dans l'identification de protéines directement impliquées dans la régulation mitochondriale de l'apoptose.

### **La mitochondrie : un intégrateur des voies de mort cellulaire**

La mitochondrie est la cible commune à de nombreuses molécules transductrices de signaux qui peuvent provoquer la perméabilisation des membranes mitochondriales. Ce sont par exemple les seconds messagers des réponses au stress, incluant le céramide et son dérivé le ganglioside GD3, des acides gras (le palmitate) et leurs produits d'oxydation (le 4-hydroxynonanal), les espèces réactives de l'oxygène (l'anion superoxyde qui serait formé au sein de la chaîne respiratoire), l'oxyde nitrique, ainsi que le  $Ca^{2+}$ . Les élévations de  $Ca^{2+}$  cytosolique ainsi que les pics de  $Ca^{2+}$  locaux, engendrés *via* les récepteurs de l'IP3 à proximité du réticulum endoplasmique, joueraient un rôle majeur, soit dans la régulation transitoire de la perméabilisation de la membrane interne mitochondriale, soit dans l'induction de la réponse apoptotique. Les concentrations locales en métabolites essentiels (ATP, ADP, NADH, NADPH, créatine, carnitine, etc.) ainsi qu'en ions ( $Mg^{2+}$ , protons) modulent la susceptibilité des mitochondries à subir la perméabilisation des membranes mitochondriales [1]. En conséquence, les mitochondries contrôlent continuellement l'état bioénergétique global de la cellule ainsi que les réponses non spécifiques au stress cellulaire stimulées par de petites molécules non protéiques (*figure 1*).

De nombreuses protéines impliquées dans la régulation de l'apoptose sont normalement localisées dans les mitochondries, avant toute induction de l'apoptose. Ceci concerne une collection hétérogène de protéines

(incluant des protéines potentiellement régulatrices de l'apoptose) comme la protéine kinase A (qui est attachée à une protéine d'ancrage mitochondriale spécifique), la kinase A-RAF-1 (qui se lie à des protéines de la machinerie d'import des protéines mitochondriales [2]), Grb10 (qui interagit avec la protéine Raf-1 mitochondriale), CIDE-B (un homologue de ICAD, l'inhibiteur de CAD ou *caspase-activated DNase*) [3], la porine ou VDAC (*voltage dependent anion channel*), ainsi que le translocateur de nucléotides à adénine (TNA). De plus, les membres anti-apoptotiques de la famille Bcl-2, en particulier Bcl-2 et Bcl-X<sub>L</sub>, sont normalement présents dans les membranes mitochondriales où ils exercent un effet inhibiteur sur la perméabilisation des membranes mitochondriales [1]. Certains homologues pro-apoptotiques de Bcl-2, tels que BNIP3 ou Bak, seraient également associés, de façon relativement libre cependant, aux membranes mitochondriales, et ils s'inséreraient complètement dans ces membranes sous l'effet d'un signal pro-apoptotique, ce qui aurait pour effet de promouvoir la perméabilisation des membranes mitochondriales [4, 5]. Parmi les protéines participant à la transduction de signaux létaux, un grand nombre se redistribuent dans les mitochondries et provoquent alors la perméabilisation des membranes mitochondriales. La redistribution de protéines du cytosol vers une destination mitochondriale a été observée pour des protéines pro-apoptotiques de la famille Bcl-2/Bax/Bid. Ainsi, la protéine Bax cytosolique s'insère dans la membrane externe des mitochondries; ce processus autorise des changements de conformation et

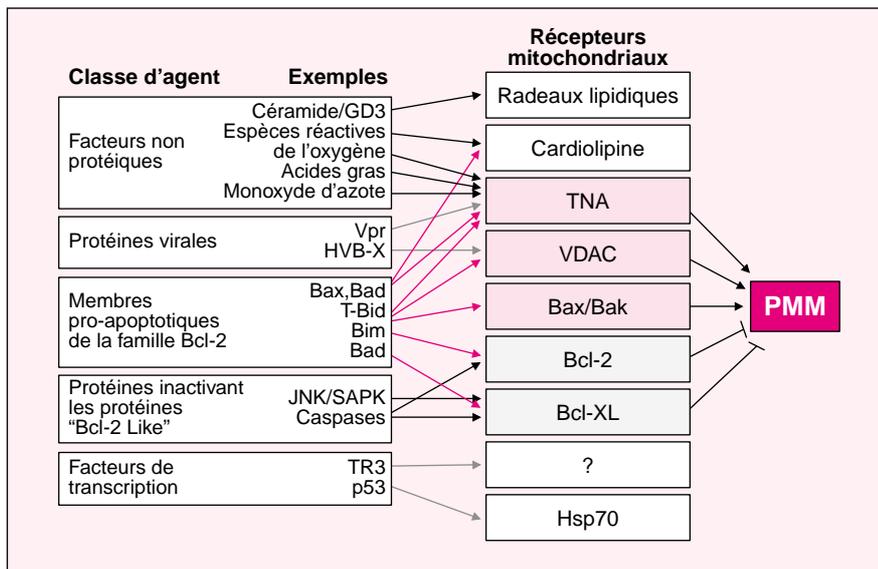


Figure 1. **Voies pro-apoptotiques convergentes vers les mitochondries.** Différentes molécules apoptogènes agissent sur une variété de récepteurs mitochondriaux présumés identifiés (flèches), lesquels règlent la perméabilisation membranaire mitochondriale (PMM).

l'oligomérisation de Bax. En outre, la protéine Bid cytosolique peut être activée par clivage protéolytique, réalisé par exemple par la caspase-8 (une caspase transductrice du signal, activée sous l'effet de l'interaction avec les récepteurs de mort de la membrane plasmique Fas/CD95 et TRAIL) ou par le granzyme B (un composant des granules des lymphocytes T cytotoxiques) [6]. Le produit de clivage de cette réaction, la protéine Bid tronquée ou t-Bid, s'intègre alors dans les membranes mitochondriales en interagissant probablement avec Bax ou Bak [5, 7]. Il semble que ce soit la cardiolipine, un lipide confiné à la membrane interne mitochondriale, qui confère sa spécificité à la redistribution sub-cellulaire de t-Bid [8]. Après déphosphorylation par la calcineurine ou par la protéine phosphatase 1 $\alpha$ , la protéine Bad se déplace vers la mitochondrie, où elle inactive la protéine anti-apoptotique Bcl-X<sub>L</sub>. Un autre exemple nous est offert par Bim, une protéine pro-apoptotique de la famille Bcl-2/Bax/Bid qui interagit en conditions normales avec le complexe microtubules/dynéine associée, et qui rejoint elle aussi les mitochondries (où elle neutralise la protéine

anti-apoptotique Bcl-2) sous l'effet de la perturbation du réseau de microtubules [9]. Bax, Bak, t-Bid et Bim provoquent tous la perméabilisation des membranes mitochondriales lorsqu'ils sont mis en présence de mitochondries purifiées *in vitro* [10]. En outre, certaines protéines qui se redistribuent dans les mitochondries peuvent modifier de façon covalente des protéines de la famille Bcl-2/Bax/Bid, affectant par là même leur capacité à contrôler localement l'apoptose et leur localisation sub-cellulaire. La kinase c-Jun par exemple (JNK, également appelée SAPK pour *stress-activated protein kinase*), phosphoryle et inactive ainsi la protéine anti-apoptotique Bcl-X<sub>L</sub> [11, 12]. Récemment, Li *et al.* [13] ont montré que TR3 (appelé aussi Nur77 ou NGFI-B), un facteur de transcription de la super-famille des récepteurs des hormones stéroïdes/thyroïdiennes qui est localisé au niveau du noyau en conditions normales, se redistribue lui aussi vers les mitochondries pour induire la perméabilisation des membranes mitochondriales. TR3 est un récepteur « orphelin » dans la mesure où son ligand endogène demeure inconnu. Normalement, TR3 est confiné au noyau où il

exerce une fonction de transactivation sur l'élément de réponse se liant à Nur77/NGFI-B *via* une interaction spécifique avec une séquence octamère d'ADN. En outre, lorsqu'il forme un hétérodimère avec une autre protéine de la même famille, à savoir le récepteur à l'acide 9-*cis*-rétinoïque (RXR), TR3 interagit alors avec l'élément de réponse de l'acide rétinoïque. Dans différentes conditions d'induction de l'apoptose, TR3 est surexprimé et se redistribue au noyau aux membranes mitochondriales, probablement par un mécanisme d'export actif. L'ajout du facteur TR3 recombinant sur des mitochondries purifiées dans un système acellulaire provoque la libération du cytochrome c [13], ce qui suggère qu'il permette une perméabilisation des membranes mitochondriales, sans le concours de facteurs additionnels. P53, un facteur de transcription qui induit l'apoptose en activant des gènes pro-apoptotiques incluant ceux de la famille Bcl-2, subit lui aussi une translocation vers les mitochondries [14]. En effet, la majeure partie du potentiel de p53 à induire la perméabilisation des membranes mitochondriales n'est pas couplée à son potentiel transactivateur [15]. Certaines protéines virales ou bactériennes peuvent aussi contrôler la perméabilisation des membranes mitochondriales en agissant directement sur les membranes mitochondriales. Ceci concerne en particulier un nombre croissant d'homologues viraux de Bcl-2, ainsi que des protéines sans aucune similitude structurale avec Bcl-2. Les protéines pro-apoptotiques qui agissent sur les mitochondries comptent aussi parmi elles la protéine virale R (Vpr), codée par le virus de l'immunodéficience humaine 1 et dont la cible mitochondriale s'est avérée être le TNA [16], et la protéine X du virus de l'hépatite (HVP-X), qui interagit quant à elle avec VDAC3 [17]. Ces résultats récents dévoilent l'existence d'une collection de facteurs hétérogènes (agents non protéiques, protéines homologues de Bcl-2, kinases, facteurs de transcription et protéines virales) qui agissent sur les mitochondries pour régler la per-

méabilisation des membranes mitochondriales. La mitochondrie apparaît donc définitivement comme un intégrateur majeur des voies de mort cellulaire (figure 1).

### La mitochondrie : un exécuteur de la sentence létale

Le passage et la libération de protéines présentes dans l'espace intermembranaire mitochondrial au travers de la membrane externe mènent à l'activation de réactions cataboliques qui vont culminer dans la dégradation de macromolécules essentielles, ainsi qu'à l'acquisition du morphotype apoptotique (figure 2). Un des traits caractéristiques de l'apoptose est l'activation des caspases, et la libération hors de l'espace intermembranaire mitochondrial du cytochrome c apparaît critique pour l'activation de ces enzymes. Une fois dans le cytosol, le cytochrome c interagit avec Apaf-1, entraînant son oligomérisation et le recrutement de la pro-caspase-9, qui s'active elle-même au sein de l'apoptosome ainsi formé [18]. La caspase-9 active va ensuite provoquer l'activation par clivage protéolytique des caspases exécutrices telle la pro-caspase-3. L'invalidation du gène codant pour le cytochrome c par recombinaison homologue confère à des cellules souches embryonnaires murines une certaine résistance à l'induction de l'apoptose *in vitro* [19]. Évidemment, les animaux invalidés pour le cytochrome c meurent à l'état embryonnaire [19], le cytochrome c jouant un rôle essentiel dans la phosphorylation oxydative.

Il est clair aujourd'hui que des protéines autres que le cytochrome c peuvent faciliter l'activation des caspases. Une proportion significative des molécules de pro-caspase 9 et de pro-caspase-3 se localise au sein de l'espace intermembranaire mitochondrial; elle dépend toutefois du type cellulaire. Les protéines de choc thermique (hsp) 10 (issue de l'espace intermembranaire mitochondrial) et 60 (issue de la matrice) facilitent l'activation de la caspase-3 permise par le cytochrome c dans des extraits cytosoliques [20]. En outre, une protéine intermembranaire

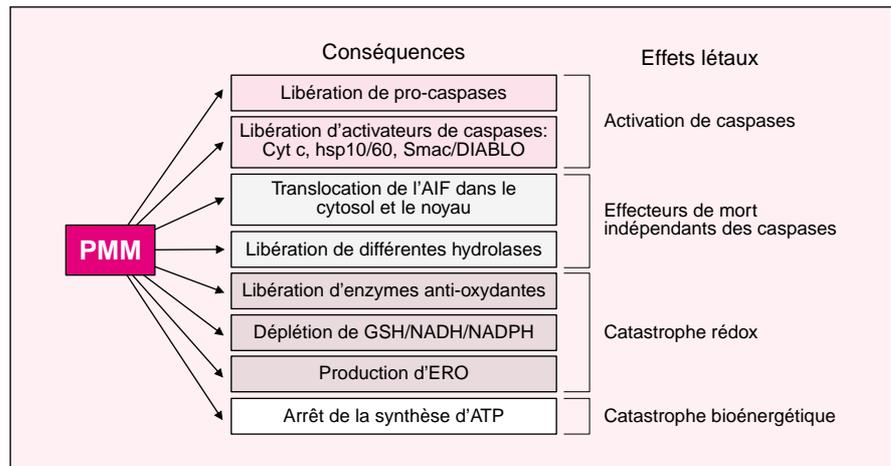


Figure 2. Voies exécutrices ciblées par la perméabilisation membranaire mitochondriale (PMM). La contribution relative de ces voies de mort cellulaire peut dépendre de la concentration d'inhibiteurs spécifiques de caspases ou d'effecteurs indépendants de caspases, aussi bien que de l'allure relative de la perméabilisation de la membrane externe et de la perméabilisation de la membrane interne, cette dernière étant particulièrement délétère pour l'état bioénergétique de la cellule. GSH, glutathion. ERO, espèces réactives de l'oxygène.

récemment mise en évidence (Smac/DIABLO) facilite l'activation des caspases de façon indirecte, en abolissant leur inhibition par les IAP (*inhibitor of apoptosis proteins*) [21, 22]. Smac/DIABLO se lie aux IAP par son interface hydrophobe extensive, et cela est aisément déductible de sa structure cristallographique. Il apparaît ainsi que ses 10 résidus aminoterminaux sont déstabilisés en solution et que son activité apoptogène peut être attribuée à l'heptapeptide correspondant à l'extrémité aminotermine de la molécule, heptapeptide qui s'avère suffisant pour activer la pro-caspase-3 en système acellulaire [23]. Sur le plan moléculaire, le caractère apoptogène de Smac/DIABLO semble analogue à celui des trois protéines caractérisées chez *Drosophila* (Reaper, Hid et Grim), dont on pense que la portion N-terminale interagit avec les IAP. De plus, des expériences de transfection menées dans des cellules de mammifère afin de surexprimer Hid ou Grim suggèrent que ces protéines agissent sur les mitochondries [24, 25]. Un autre aspect fascinant de Smac/DIABLO concerne la régulation fine de son activité biologique. Comme beaucoup d'autres protéines intermembranaires, Smac/DIABLO est synthé-

tisée dans le cytoplasme sous forme de précurseur portant à son extrémité amino-terminale une séquence de localisation mitochondriale. Une fois le précurseur importé dans la mitochondrie, cette séquence est clivée, engendrant ainsi la forme mûre de la molécule Smac/DIABLO. Seule la molécule Smac/DIABLO mature, et non son précurseur, possède une activité apoptogène [21, 22]. Ainsi, les molécules Smac/DIABLO qui ont été importées avec succès dans les mitochondries vont pouvoir participer au processus apoptotique, ce qui n'est pas le cas des molécules *reaper*, *grim* et *hid* qui ne possèdent pas de séquence de localisation mitochondriale; en conséquence, la simple régulation transcriptionnelle de Smac/DIABLO ne saurait conférer quelque pouvoir apoptogène à cette protéine. A ce titre, il semblerait plutôt que la perméabilisation des membranes mitochondriales soit un prérequis nécessaire à Smac/DIABLO pour l'exercice de sa fonction apoptotique.

Outre les pro-caspases et les activateurs de caspases, l'espace intermembranaire des mitochondries abrite des effecteurs apoptotiques qui n'ont nullement besoin de coopérer avec les caspases pour participer à la « tue-

rie». Un tel effecteur est l'AIF (*apoptosis inducing factor*), une flavoprotéine qui présente une forte homologie avec les réductases à ascorbate des plantes et avec les oxydases à NADH des bactéries (*m/s 1999, n°3, p. 436*). Contrairement au cytochrome c et à Smac/DIABLO, qui sont libérés dans le cytosol lors de l'apoptose (et ne gagneront pas le noyau) [21], AIF quittera le cas échéant l'espace intermembranaire pour se rendre (en passant naturellement par le cytosol) dans le noyau et s'y accumuler sélectivement [26]. *In vitro*, AIF provoque la condensation de la chromatine et la coupure de l'ADN en fragments de grande taille ( $\approx 50$  kpb) dans des noyaux purifiés [27]. La neutralisation intracellulaire des molécules AIF extra-mitochondriales (par microinjection d'anti-corps anti-AIF spécifiques) nous a permis de clarifier la contribution de ce facteur au processus de « cytothanatose ». Dans un modèle de fibroblastes embryonnaires murins, la neutralisation de AIF abolit l'apoptose nucléaire si toutefois la voie apoptosome/caspase-3/CAD est simultanément inhibée par invalidation génétique d'Apaf-1 ou de la caspase-3, ou par addition de Z-VAD.fmk (un inhibiteur à large spectre des caspases), ou encore par microinjection de ICAD [28]. Au contraire, dans d'autres modèles de mort cellulaire (cellules Rat-1 traitées avec de la staurosporine ou cellules HeLa induites à mourir par l'interaction entre le complexe des glycoprotéines d'enveloppe d'HIV-1 et CD4/CXCR4), la microinjection d'anticorps dirigés contre AIF abolit la libération de cytochrome c et l'activation subséquente des caspases (alors que la neutralisation du cytochrome c et l'inhibition des caspases n'affectent pas la redistribution subcellulaire de AIF). Ceci place ainsi AIF en amont de la voie cytochrome c/Apaf-1/caspase/CAD [27, 29]. En accord avec ces données, l'addition d'AIF recombinant à un mélange de mitochondries purifiées et d'extraits cytosoliques, provoque la perméabilisation des membranes mitochondriales externes, la sortie du cytochrome c et l'activation subséquente des caspases [27]. En outre, la microinjection d'AIF recombinant dans des

syncytiums HeLa [29] engendre la sortie du cytochrome c hors des mitochondries. En conséquence, AIF agirait d'une part comme une molécule de signalisation facultative en amont (ou au niveau) des mitochondries, et d'autre part comme un effecteur de la mort sévissant en aval des mitochondries.

Outre ces multiples effecteurs de la « cytothanatose », les mitochondries sont capables de libérer un minimum de 60 protéines supplémentaires de l'espace intermembranaire dans le cytosol [30] (*figure 2*). Il reste maintenant à établir si la présence ectopique d'enzymes cataboliques (telle l'arginase 1, la protéine h du système de clivage de la glycine, l'homologue AT2 du lysozyme, l'époxide hydrolase soluble et la sulfite oxidase), ou si le déplacement d'enzymes anti-oxydantes (telle la glutathion peroxydase, la peroxydase dépendante de la thioredoxine) depuis le site au niveau duquel la plupart des espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont produites, pourraient avoir des conséquences fatales (et probablement indépendantes de l'activation des caspases) sur le métabolisme cellulaire.

### Investigations et perspectives

Le mode exact de perméabilisation des membranes mitochondriales n'a toujours pas été élucidé à ce jour et fait donc l'objet de controverses animées (*m/s 2000, n°2, p. 261*). Le complexe du pore de transition de perméabilité (le PTPC ou *mégacanal* qui se compose majoritairement du TNA et de porine/VDAC) constitue pour certaines équipes de recherche l'intégrateur principal des signaux pro-apoptotiques [1]. En accord avec d'autres modèles, des membres pro-apoptotiques de la famille Bcl-2 pourraient provoquer la perméabilisation des membranes mitochondriales sans l'aide de protéines mitochondriales sessiles [5, 7, 31]. En outre, la contribution relative d'événements post-mitochondriaux (dépendants ou indépendants de l'activation des caspases) au processus de mort cellulaire reste à établir et suscite les débats. Pour la compréhension du processus apoptotique, autant que pour la

conception corollaire de molécules pharmacologiques capables de moduler la « cytothanatose » dans les différents contextes pathologiques, il sera primordial de résoudre les questions relatives aux mécanismes moléculaires exacts de la phase de décision mitochondriale de l'apoptose et au fonctionnement dynamique de la perméabilisation des membranes mitochondriales, dans un futur aussi proche que possible ■

**Delphine Haouzi**  
**Guido Kroemer**

*Centre national de la recherche scientifique, UMR1599, Institut Gustave-Roussy, 39 rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif, France.*

### RÉFÉRENCES

1. Kroemer G, Reed JC. Mitochondrial control of cell death. *Nat Med* 2000; 6: 513-9.
2. Yuryev A, Ono M, Goff SA, Macaluso F, Wennogle LP. Isoform-specific localization of A-RAF in mitochondria. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 4870-8.
3. Chen Z, Guo K, Toh SY, Zhou Z, Li P. Mitochondrial localization and dimerization are required for CIDE-B to induce apoptosis. *J Biol Chem* 2000; 275: 22619-22.
4. Vande Velde C, Cizeau J, Dubik D, *et al*. BIP3 and genetic control of necrosis-like cell death through the mitochondrial permeability transition pore. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 5454-68.
5. Wei MC, Lindsten T, Mootha VK, *et al*. tBid, a membrane-targeted death ligand, oligomerizes BAK to release cytochrome c. *Genes Dev* 2000; 14: 2060-71.
6. Barry M, Heibein JA, Pinkoski MJ, *et al*. Granzyme B short-circuits the need for caspase 8 activity during granule-mediated cytotoxic T-lymphocyte killing by directly cleaving Bid. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 3781-94.
7. Eskes R, Desagher S, Antonsson B, Martinou JC. Bid induces the oligomerization and insertion of Bax into the outer mitochondrial membrane. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 929-35.
8. Lutter M, Fang M, Luo X, Nishijima M, Xie XS, Wang X. Cardiolipin provides specificity for targeting tBid to mitochondria. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 754-6.
9. O'Reilly LA, Cullen L, Visvader J, *et al*. The proapoptotic BH3-only protein bim is expressed in hematopoietic, epithelial, neuronal, and germ cells. *Am J Pathol* 2000; 157: 449-61.

## RÉFÉRENCES

10. Shimizu S, Tsujimoto Y. Proapoptotic BH3-only Bcl-2 family members induce cytochrome c release, but not mitochondrial membrane potential loss, and do not directly modulate voltage-dependent anion channel activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 577-82.
11. Tournier C, Hess P, Yang DD, et al. Requirement of JNK for stress-induced activation of the cytochrome c-mediated death pathway. *Science* 2000; 5: 870-4.
12. Kharbanda S, Saxena S, Yoshida K, et al. Translocation of SAPK/JNK to mitochondria and interaction with Bcl-XL in response to DNA damage. *J Biol Chem* 2000; 275: 322-7.
13. Li H, Kolluri SK, Gu J, et al. Cytochrome c release and apoptosis induced by mitochondrial targeting of orphan receptor TR3-nur77-NGFI-B. *Science* 2000; 289: 1159-64.
14. Marchenko ND, Zaika A, Moll UM. Death signal-induced localization of p53 protein to mitochondria. A potential role in apoptotic signaling. *J Biol Chem* 2000; 275: 16202-12.
15. Schuler M, Bossy-Wetzel E, Goldstein JC, Fitzgerald P, Green DR. p53 induces apoptosis by caspase activation through mitochondrial cytochrome c release. *J Biol Chem* 2000; 275: 7337-42.
16. Jacotot E, Ravagnan L, Loeffler M, et al. The HIV-1 viral protein R induces apoptosis via a direct effect on the mitochondrial permeability transition pore. *J Exp Med* 2000; 191: 33-45.
17. Rahmani Z, Huh KW, Lasher R, Siddiqui A. Hepatitis B virus X protein colocalizes to mitochondria with a human voltage-dependent anion channel, HVDAC3, and alters its transmembrane potential. *J Virol* 2000; 74: 2840-6.
18. Budijardjo I, Oliver H, Lutter M, Luo X, Wang X. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1999; 15: 269-90.
19. Li K, Li Y, Shelton JM, et al. Cytochrome c deficiency causes embryonic lethality and attenuates stress-induced apoptosis. *Cell* 2000; 12: 389-99.
20. Samali A, Cai J, Zhivotovsky B, Jones DP, Orrenius S. Presence of a pre-apoptotic complex of pro-caspase-3, hsp60, and hsp10 in the mitochondrial fraction of Jurkat cells. *EMBO J* 1999; 18: 2040-8.
21. Du C, Fang M, Li Y, Li L, Wang X, Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell* 2000; 102: 33-42.
22. Verhagen AM, Ekert PG, Pakusch M, et al. Identification of DIABLO, a mammalian protein that promotes apoptosis by binding to and antagonizing IAP proteins. *Cell* 2000; 102: 43-53.
23. Chain J, Du C, Wu J-W, Wang X, Shi Y. Structural and biochemical basis of apoptosis activation by Smac/DIABLO. *Nature* 2000; 406: 855-62.
24. Claveria C, Albar JP, Serrano A, et al. Drosophila grim induces apoptosis in mammalian cells. *EMBO J* 1998; 17: 7199-208.
25. Haining WN, Carboy-Newcomb C, Wei CL, Steller H. The proapoptotic function of Drosophila Hid is conserved in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 4936-41.
26. Daugas E, Susin SA, Zamzami N, et al. Mitochondrio-nuclear redistribution of AIF in apoptosis and necrosis. *FASEB J* 2000; 14: 729-39.
27. Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami N, et al. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature* 1999; 397: 441-6.
28. Susin SA, Daugas E, Ravagnan L, et al. Two distinct pathways leading to nuclear apoptosis. *J Exp Med* 2000; 192: 577-85.
29. Ferri KF, Jacotot E, Blanco J, et al. Apoptosis control in syncytia induced by the HIV-1-envelope glycoprotein complex. Role of mitochondria and caspases. *J Exp Med* 2000; 192: 1081-92.
30. Patterson S, Spahr CS, Daugas E, et al. Mass spectrometric identification of proteins released from mitochondria undergoing permeability transition. *Cell Death Differ* 2000; 7: 137-44.
31. Saito M, Korsmeyer SJ, Schlesinger PH. Bax-dependent transport of cytochrome c reconstituted in pure liposomes. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 553-5.

## TIRÉS À PART

G. Kroemer.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Le stress oxydant a-t-il trouvé son point G ?** Le stress oxydant active ou altère plusieurs voies de signalisation cellulaire [1]. Le nombre et la nature des cibles primaires à l'origine de la cascade d'événements induits par ce stress sont activement recherchés. L'une des voies des MAP kinases comprenant l'enzyme ERK est activée par l'eau oxygénée. Or, cette voie semble impliquée dans l'hypertrophie cardiaque, ce qui a été confirmé récemment dans un nouveau modèle animal [2]. Les effets du stress oxydant sur ERK pourraient donc rendre compte de l'implication de cette enzyme en physiopathologie cardio-vasculaire. Le mécanisme d'activation de la

kinase ERK a été analysé par un groupe japonais dans un article publié dans *Nature* [3]. L'implication des protéines G hétérotrimériques de la membrane plasmique a été suspectée dans la mesure où l'effet de l'eau oxygénée était inhibé par la kinase  $\beta$ ARK dont le rôle dans la désensibilisation des protéines G est bien connu. Une longue série d'expériences permet de suggérer le mécanisme suivant: l'eau oxygénée favorise la liaison du GTP aux sous-unités  $\alpha$  des protéines  $G_i$  et  $G_o$ . Ceci entraîne la libération des sous-unités  $\beta\gamma$  de ces protéines qui pourront activer la phosphatidylinositol-3-kinase. La stimulation de l'activité de la kinase PKB/Akt qui en résulte va conduire à l'activation

de la kinase ERK par un mécanisme déjà connu de régulation croisée entre ces deux voies. Comme les effets des inhibiteurs de ces voies sont partiels, il semble que d'autres mécanismes puissent être impliqués. Il est donc probable que nous ne sommes pas en présence d'un chef d'orchestre unique médiateur des effets du stress, mais plutôt d'une cohabitation entre plusieurs cibles indépendantes.

- [1. Morel Y, Barouki R. *Med Sci* 1998; 14: 713-21.]  
[2. Bueno OF, et al. *EMBO J* 2000; 19: 6341-50.]  
[3. Nishida M, et al. *Nature* 2000; 408: 492-5.]