

Résumé de la voie PI3K/Akt

I. La protéine PI3K :

La PI3Kinase : phosphatidylinositol-3-kinase, est un hétérodimère composé de deux sous unités:

- ✓ **Une sous unité catalytique p110** à activité lipide kinase
- ✓ **Une sous unité régulatrice p85** dotée d'un domaine SH2 reconnaissant les phosphotyrosines du récepteur activé (RTKs en général)

La sous unité p85 peut également être indirectement activé par l'intermédiaire de la protéine adaptatrice **IRS** (Insuline receptor binding) ou bien par la protéine **RAS** et même par des **récepteurs couplés aux protéines G** (GPCR).

La PI3K assure la phosphorylation en **3** le phosphatidylinositol 4,5 **diphosphate** en phosphatidylinositol **3, 4,5 triphosphate**.

II. La voie PI3K/Akt

Elle est initiée suite à une activation d'un récepteur de type RTK (à activité tyrosine kinase) suivant un chemin parallèle à celui de la voie MAPK.

Elle est interconnectée avec la voie MAPKinases au niveau de la RAS : elle est capable d'intégrer les signaux métaboliques et nutritionnels qui servent à associer la croissance et la prolifération cellulaires à la disponibilité des nutriments.

III. Exemple de l'action de l'insuline suivant la voie de signalisation PI3K/Akt

La première étape de l'activation de la voie de signalisation de l'insuline débute par la liaison de l'insuline à son récepteur membranaire, induisant l'autophosphorylation des sous-unités β du récepteur

Une fois le récepteur activé, il y aura recrutement par phosphorylation de protéines adaptatrices IRS (1 ou 2) (insulin receptor substrate) aux domaines SH, PTB et PH,

IRS 1/2 peuvent stimuler deux principales voies de signalisation:

- **MAPKinases** : par recrutement de la Grb2
- **PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase)** : par recrutement de la PI3K

- La PI3Kinase le phosphatidylinositol 4,5 **diphosphate** en phosphatidylinositol **3, 4,5 triphosphate** (PI2P en PI3P).
- Ce phosphate en 3 de l'inositol est reconnu par des protéines possédant le domaine **PH** dont la protéine **PDK1** (Phosphoinositide dependant kinase 1)
- La PDK1 phosphoryle et active l'**AKT** (Protéine kinase B) sur la thréonine **308**.
- L'**AKT** est responsable de l'activation de plusieurs effecteurs responsables des actions dues à la sécrétion de l'insuline :

III.1. Entrée du glucose

En absence d'insuline, le GLUT4 est localisée dans des vésicules et sa translocation est inhibée par la déphosphorylation de l'AS160.

La fixation de l'insuline et l'activation de la voie PI3K/AKT permet la phosphorylation de l'AS160 par l'AKT, l'inhibition est alors levée: les GLUT4 sont transloquées et exprimées à la membrane plasmique permettant ainsi l'entrée du glucose aux cellules.

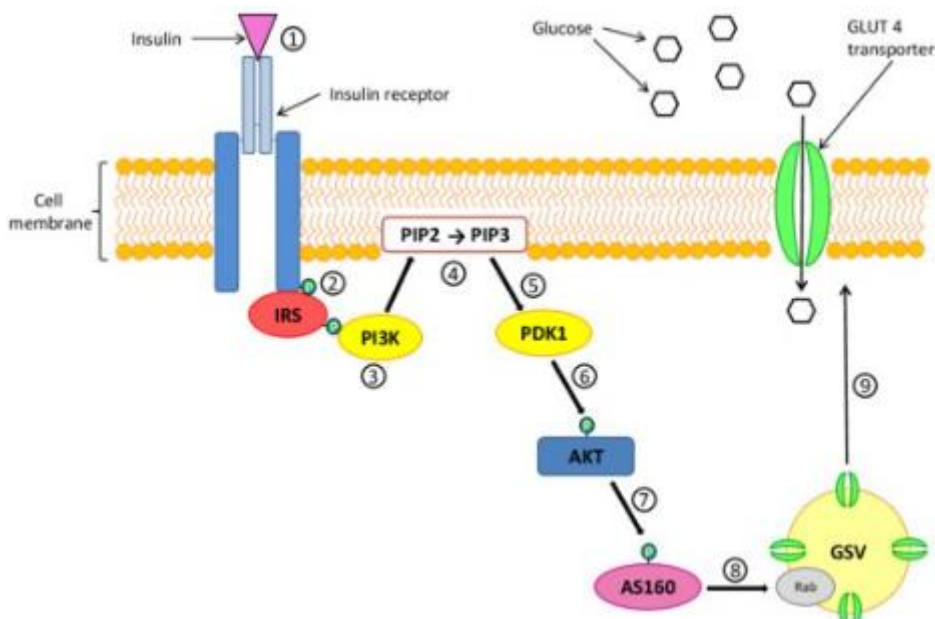


Fig1. Insulin-stimulated GLUT4 trafficking via the PI3K/Akt pathway

III.2. Synthèse du glycogène

La Glycogène Synthase **GS** est une enzyme impliquée dans la biosynthèse du glycogène, une forme de stockage du glucose dans les cellules, principalement dans le foie et les muscles.

La GS est :

- Active à l'état déphosphorylé
- Inactive à l'état phosphorylé (par l'action de la **GSK** : Glycogène Synthase Kinase)

L'activité de la GSK inhibe donc la GS

De même, la GSK est inactivée par phosphorylation et est activée à l'état déphosphorylé.

Pour une synthèse de glycogène :

- l'AKT **phosphoryle** la GSK, elle devient donc **inactive**
- La GSK inactive **ne pourra pas phosphoryler** la GS, cette dernière devient **active**
- La GS active catalyse alors la synthèse de glycogène par l'addition de résidus de glucose à la chaîne croissante du glycogène.

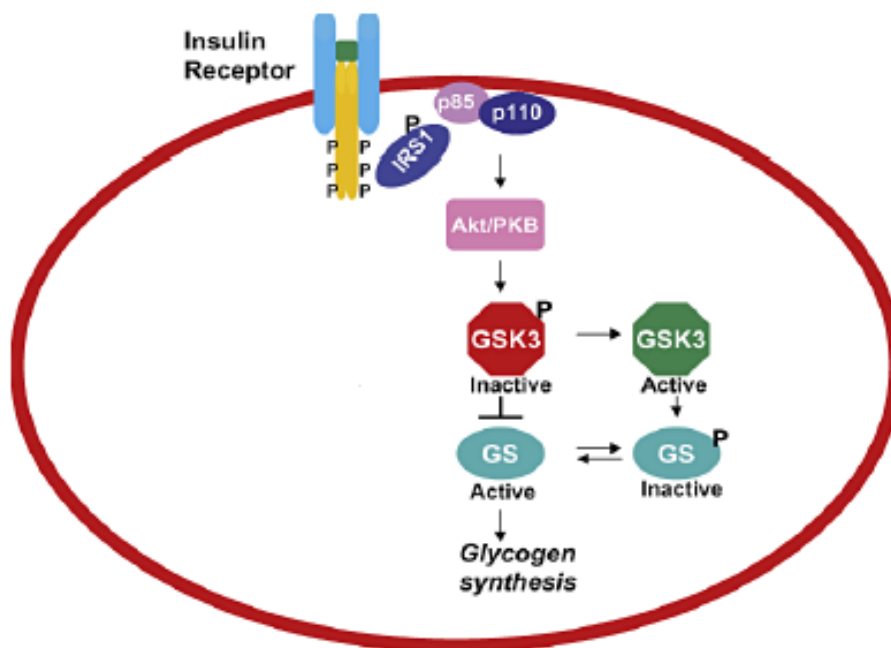


Fig2. Glycogen synthesis stimulated via the PI3K/Akt pathway