

de Raf-1, éventuellement en l'amenant au voisinage de Bcl-2 [9]. Si cette hypothèse est correcte, Bag-1 pourrait être la cible des facteurs de croissance, mais cette éventualité reste à ce stade purement spéculative. • On peut également se demander si Bad est phosphorylée, *in vivo*, de façon directe ou indirecte par Raf-1 ou bien si cette phosphorylation implique, physiologiquement, des voies indépendantes de Raf-1. Mais, dans ce cas, quel serait la conséquence de son recrutement par Bcl-2 à la membrane mitochondriale? En conclusion, ces deux articles proposent un mécanisme expliquant comment un facteur de survie, facteur de croissance, peut contrôler l'apoptose en prenant comme cible certaine protéine de la famille Bcl-2 et établissent un lien entre un signal émettant un message de mort et le premier point de contrôle intracellulaire de l'apoptose assuré par les protéines de la famille Bcl-2 (figure 2) ■

RÉFÉRENCES

1. White E. Life, death and pursuit of apoptosis. *Genes Dev* 1996; 10: 1-15.
2. Vaux DL, Strasser A. The molecular biology of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2239-44.
3. Oltvai ZN, Korsmeyer SJ. Checkpoints of dueling dimers foil death wishes. *Cell* 1996; 79: 189-92.
4. Gajewski TF, Thompson CB. Apoptosis meets signal transduction: elimination of a BAD influence. *Cell* 1996; 86: 589-92.
5. Zha J, Harada H, Yang E, Jockel J, Korsmeyer SJ. Serine phosphorylation of death agonist Bad in response to survival factor results in binding to 14-3-3 not Bcl-xL. *Cell* 1996; 87: 619-28.
6. Wang HG, Rapp UR, Reed JC. Bcl-2 targets the protein kinase Raf-1 to mitochondria. *Cell* 1996; 87: 629-38.
7. Takayama S, Sato T, Krajewski S, Kochel K, Irie S, Millan JA, Reed JC. Cloning and functional analysis of BAG-1 a novel Bcl-2 binding protein with anti-cell death activity. *Cell* 1995; 80: 279-84.
8. Kahn A. La transmission du signal en amont et en aval de Ras. *Med Sci* 1992; 8: 1097-9.
9. Wang HG, Takayama S, Rapp UR, Reed JC. Bcl-2 interacting protein BAG-1 binds to and activates the kinase Raf-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7063-6.
10. Zha H, Aimé-Sempé C, Sato T, Reed JC. Proapoptotic protein Bax heterodimerizes with Bcl-2 and homodimerizes with Bax via a novel domain (BH3) distinct from BH1 and BH2. *J Biol Chem* 1996; 271: 7440-4.

**Alix de La Coste
Christine Perret**

Inserm U. 129, Laboratoire de recherche en physiologie et pathologie génétiques et moléculaires, ICGM, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

TIRÉS À PART

A. de La Coste.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Apoptose indépendante des protéases de la famille ICE.** Parmi les membres de la famille Bcl2 à activité pro-apoptotique, Bax joue probablement un rôle central [1]. L'idée généralement admise est que les différents signaux apoptotiques d'une cellule convergent vers l'activation d'une cascade de protéases appartenant à la famille de l'enzyme de conversion de l'interleukine 1 β , la famille ICE (maintenant appelée CASPASE). Les cibles de ces protéases sont probablement nombreuses, sans que l'on sache lesquelles sont essentielles; à ce jour, on a décrit un clivage, par les protéases ICE activées, de la poly (ADP ribose) polymérase, des facteurs de transcription SREBP, de la protéine

Rb, du facteur inhibiteur de l'activation des petites protéines G de la famille Rho, de l'isoforme C δ de la protéine kinase C, etc. Xiang *et al.*, du laboratoire de Korsmeyer (Saint-Louis, MO, USA) montrent maintenant qu'une hyperexpression de la protéine Bax, induite par l'intermédiaire d'un vecteur d'expression d'activité conditionnelle, peut entraîner des stigmates d'apoptose et de mort cellulaire même dans des conditions où l'activation de la cascade ICE est bloquée par des peptides inhibiteurs spécifiques [2]. Par conséquent, Bax semble entraîner deux types de phénomènes. L'activation de la cascade ICE, aboutissant au clivage de plusieurs protéines cibles et associée à la fragmentation

de l'ADN; et, indépendamment de ce phénomène, d'autres anomalies marquées par une diminution du potentiel de la membrane des mitochondries, une augmentation de la concentration des radicaux actifs de l'oxygène, une condensation de l'ADN, la vacuolisation du cytoplasme, une augmentation de la perméabilité de la membrane plasmique. Ce dernier ensemble de phénomènes est suffisant pour provoquer la mort cellulaire, même lorsque la cascade des protéases ICE est bloquée.

[1. Martinou J. *Med Sci* 1995; 11: 367-73.]

[2. Xiang J, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14559-63.]