

PDPK1

INTRODUCTION

Dans les années 1990 de nombreuses études concernèrent la stimulation de la synthèse du glycogène par l'insuline dans le muscle squelettique. [La glycogène synthase dite « GSK3 »](#) était alors particulièrement étudiée. Une voie de signalisation, impliquant **la protéine AKT**, fut alors mise en évidence dans le cadre de [l'inhibition de la GSK3 par l'insuline](#). Puis on a découvert que cette voie de signalisation cellulaire impliquait [la participation d'une nouvelle protéine](#). Cela constitua une nouvelle étape nécessaire pour que la réponse à l'insuline soit transmise.

Ainsi, progressivement les travaux de recherches permirent de découvrir l'existence de plusieurs types de protéines dont la fonction était de phosphoryler **un résidu Sérine et/ou un résidu Thréonine** dans la cellule musculaire. Ces protéines étaient capable de réaliser une activation ou une inhibition d'une cible substrat en phosphorylant cette dernière. On identifia ces protéines comme des kinases. Actuellement on comptabilise tout un ensemble de protéines appartenant à la grande famille de kinases que l'on baptise la **famille des « AGC »**. Ce nom provient de l'identification progressive de différentes kinases classées : de type A, G, et C (PKA, PKG et PKG), ce qui conduit au sigle « AGC ». Ces kinases ont actuellement une longue histoire en tant que kinases cytoplasmiques dirigées spécifiquement sur les résidus Sérine /Thréonine.

Les **protéines de la famille des « AGC »** possèdent en commun :

- Un motif « Serine/thréonine kinase »,
- Un motif Plecktrine dit « PH » (motif conservé qui est parfois seulement identifié avec la séquence de résidus spécifiques le constituant).

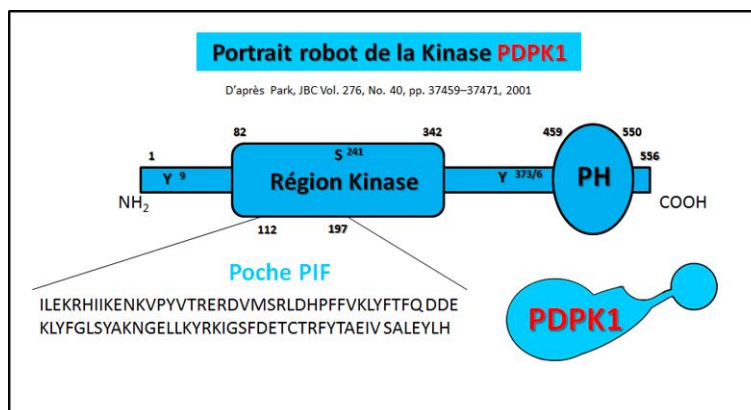
Ces kinases sont toutes régulées par des messagers secondaires, tels que l'AMP cyclique (cas des PKA) ou les lipides (cas des PKC). Sur le lien indiqué se trouve [l'ensemble actuel de cette grande famille de kinases](#) avec un répertoire des sous-familles. Ainsi la nouvelle Kinase identifiée dans la cascade de signalisation IGF-1/PI3K/AKT fut baptisée la « 3-phosphoinositide-dependent protein kinase de type 1 » = (PDK1) mais son abréviation actuelle dans les bases de données est PDPK1.

La kinase PDPK1

Tableau récapitulatif des séquences des kinases « PDPK »			
Protéine	Taille	Gène	Site d'Expression
PDPK1	64 kDa	16p13.3	Membrane
PDPK2	45 kDa	12q24.31	Membrane

La **kinase PDPK1** est alors considérée comme un nouveau maître dans [la régulation des voies de signalisation de la cellule musculaire](#). Rapidement [une ressemblance de cette kinase PDPK](#) avec une autre kinase déjà connue **chez la Drosophile**, et codifiée comme « **DSTPK61** », fut clairement établie. Une [autre protéine fut également découverte très similaire à la kinase PDPK1 chez C. Elegans](#). Puis cette protéine [PDPK sera totalement clonée](#) et un tableau récapitulatif des séquences en relation avec cette protéine et ses isoformes est présenté ci-contre avec les liens SwissProt suivant : [O15530](#) ; [Q6A1A2](#).

Ce tableau récapitulatif résume les caractéristiques des séquences de 2 isoformes de ce type de kinases actuellement répertoriées chez l'homme. Pour éviter toute confusion, comme cela est déjà indiqué pour les données sur l'atlas, on va utiliser l'**abréviation PDPK**. (Pourtant là aussi dans certain cas on va parler d'une protéine dite « [proline-directed protein kinase](#) », **et donc avec le même acronyme PDPK**. (Ce dernier est en fait un marqueur cible de la progression d'un cancer, ce qui peut être source de confusion). **Il est par ailleurs, particulièrement important** à ce stade de noter que dans la littérature on va trouver une autre protéine avec **une simple abréviation, PDK, mais signifiant « Pyruvate Dehydrogenase Kinase » (à ne pas confondre)**. Mais on continue pourtant souvent dans la terminologie employée pour la cascade de signalisations impliquant IGF-1 et/ou insuline à parler **de la kinase PDPK (mais comme mentionné plus haut aussi parfois simplement sous le sigle de PDK)**.

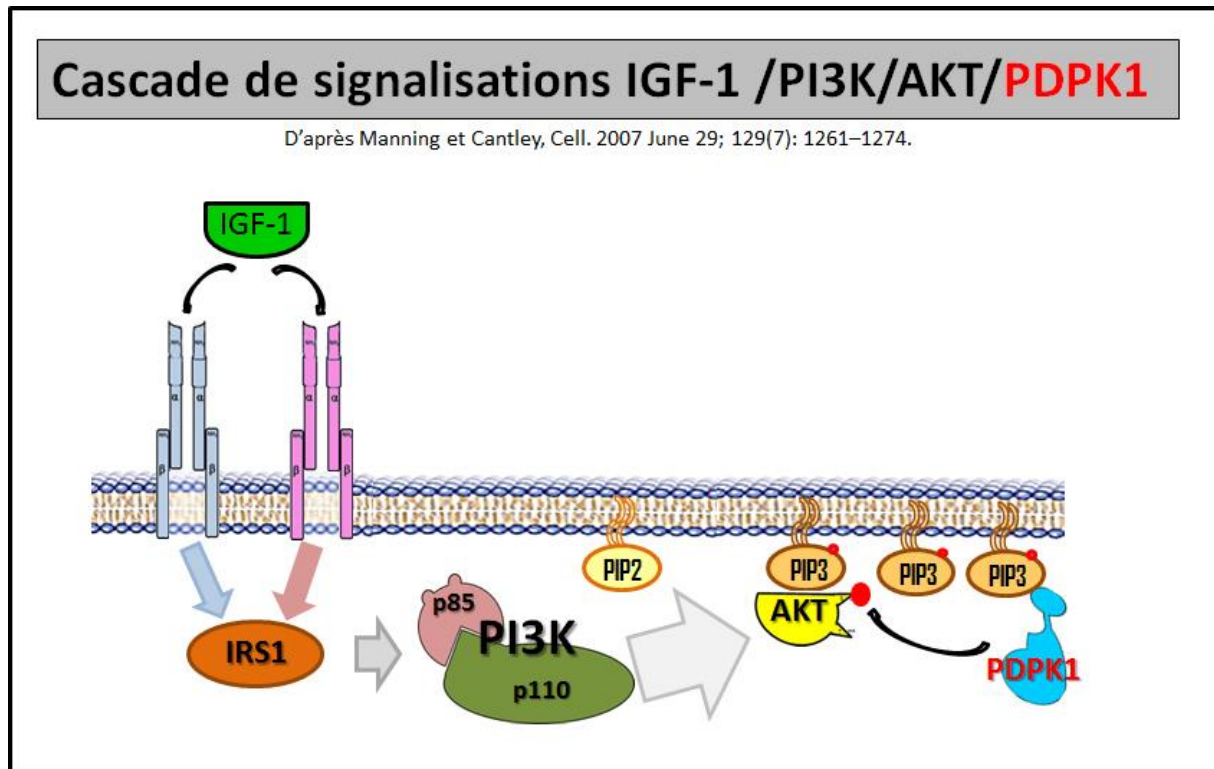


On repère dans cette structure divers motifs qui sont disposés inversement par rapport à la **protéine AKT** (voir fiche correspondante) avec le motif PH en position C-terminal. Consulter pour plus de détails le lien indiqué ([Atlas PDPK1](#)) Il y a donc

- Le domaine dit PH = « Pleckstrin Homology » présente une forte affinité pour un lipide de type PIP3

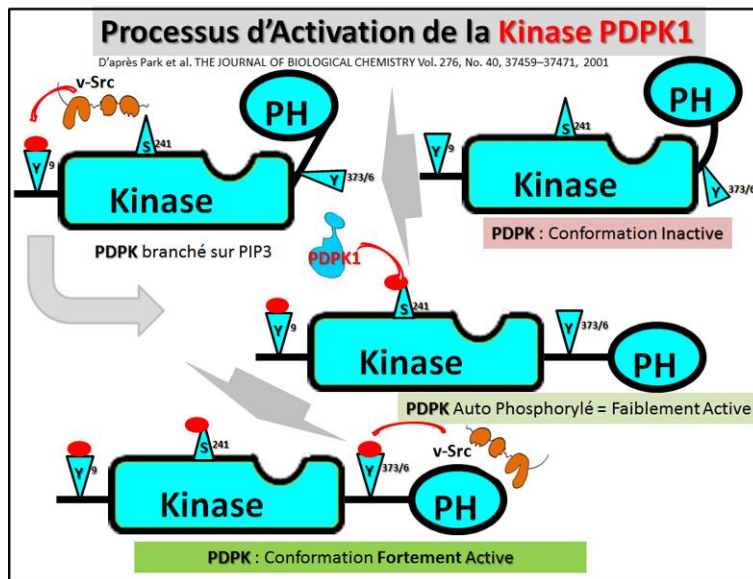
Avec l'ensemble des données figurant plus haut on a pu dresser un portrait-robot de cette protéine comme cela est indiqué ci-contre.

Rôle PDPK1 dans diverses cascades de signalisation



La première étape de la **cascade de signalisation IGF-1/ PI3K/AKT** est en fait une stimulation de la **protéine PI3K** durant quelques minutes, en réponse à la liaison de l'insuline, ou du facteur IGF-1, sur son récepteur. Il y aura alors conversion d'un motif PIP2 en PIP3. Puis réalisation d'une liaison spécifique de la **kinase AKT-1** sur le motif PIP3 ainsi créé, comme cela est [décrit dans l'article indiqué](#). Par ailleurs de son côté, la **protéine PDPK1** va réaliser son accrochage membranaire sur un autre motif PIP3 voisin. Cette étape lui permet alors facilement de phosphoryler spécifiquement la kinase AKT-1 sur sa thréonine 308, et cela dans un environnement lipidique. [Il est à noter que, les motifs « PH » de ces 2 protéines, PDPK1 et AKT, jouent un rôle majeur pour l'association membranaire de ces 2 kinases.](#) Un schéma récapitulatif illustre ci-dessous la **relation membranaire de voisinage** entre AKT et PDPK.

Avant tout la première étape est de bien localiser PDPK1 à la membrane. Cela est possible grâce à la présence [des motifs PIP3 qui par ailleurs agissent directement sur l'activation](#) de la kinase PDPK1. Ensuite il y aura [une translocation nécessaire de la kinase PDPK1](#), cette dernière participe en effet à des phosphorylations sur diverses autres cibles.



Pour autant des travaux démontrent également que l'action de la PI3K et sa participation dans la création des motifs PIP3 pour favoriser l'ancrage de la PDPK1 est plus qu'une simple signalisation pour conduire à l'activation de la kinase AKT. Ainsi comme dans le cas de la protéine AKT, il sera démontré l'existence de plusieurs changements de conformation de la **kinase PDPK1** qui vont progressivement la faire passer d'une forme inactive vers une forme active. Pour cela il existe divers résidus sur la kinase PDPK susceptible de subir une phosphorylation spécifique comme cela est résumé dans le schéma suivant.

Ainsi on va d'abord décrire une étape d'autophosphorylation pour obtenir une faible activation de la PDPK1 sur sa Sérine 241. C'est en fait une activation nécessaire à sa fonction comme l'indique l'article en référence. Mais il existe également un second type de cible pour induire des changements de conformation au niveau de la PDPK elle-même. Ce sont des phosphorylations qui vont impliquer divers résidus Tyrosine avec intervention d'une nouvelle famille de kinases dites de type « src ». Ainsi, la Tyrosine 9 est phosphorylée et permet via le motif PH, un ancrage membranaire sur le motif PIP3. Cette étape ne semble néanmoins pas sensible aux phosphatases. Ainsi accrochée à la membrane et au voisinage l'une de l'autre Une kinase PDPK-1 va pouvoir phosphoryler sa voisine sur la Sérine 241 et vis-vers-ça. Par contre une seconde Tyrosine 373 et/ou 376 (similaire à la Thréonine 308 de la kinase AKT) pourra être phosphorylée mais se trouve alors facilement déphosphorylable par une phosphatase. Ainsi une phosphorylation en position Tyrosine 373 et/ou 376 provoque alors une forte activation de la fonction cette kinase PDPK pour d'autres cibles, tout en favorisant également son décrochage de la membrane.

Comme indiqué plus haut la kinase PDPK1 est capable d'une autophosphorylation sur sa Sérine 241, mais pour obtenir une complète activation cette Kinase d'autres sites de phosphorylations seront dans certains cas réalisés via la participation d'une autre protéine kinase de « type SRC », ou parfois « Pyk2-dependent Tyrosine kinase ». C'est l'étape qui transforme une kinase PDPK1 active en une forme super-active. La grande similarité de ces changements de conformation entre AKT et PDPK a été analysée en détail dans l'article en référence.

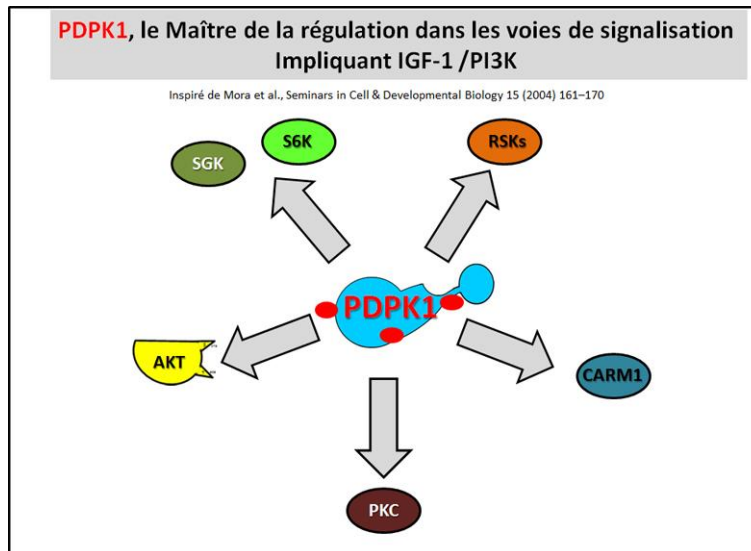
Comme cela fut indiqué dans le cas de la Kinase AKT, une régulation de l'activité d'une kinase par le biais d'une phosphorylation implique la mise en œuvre d'une procédure de contrôle qui va faire entrer en jeu des phosphatases dont le rôle est alors de retirer le résidu phosphate. Ainsi diverses recherches ont mises à jour par exemple de l'intervention de la « [protéine phosphatase 2A \(PP2A\)](#) », pour réaliser ce type de modification sur PDPK1 (consulter la fiche correspondante sur cette phosphatase pour plus de détails).

Les Partenaires de la kinase PDPK

La première cible de PDPK1 fut donc [la synthase dite GSK3 pour laquelle elle joue un rôle central](#). Pour autant, un peu plus tard, il fut identifié d'autres partenaires autour de la protéine GSK3. [On peut consulter le portrait-robot des formes alpha et bêta de la GSK3](#) ainsi que les diverses associations que peuvent réaliser ces isoformes avec d'autres partenaires que PDPK1. Le [réseau de signalisation concernant PDPK et GSK3 dans le cœur](#) va donc également faire participer AKT comme cela est indiqué en détails dans l'article en référence. La confirmation de la [cible GSK pour la kinase PDPK1](#) est définitivement établie par les travaux ici référencés.

Mais d'autres partenaires existent pour la Kinase PDPK. En détail on va établir qu'il existe une poche spécifique dans la structure de la kinase PDPK1 pour une interaction avec [les kinases de type PKA](#). De plus il y a identification d'un site sur PDPK1 pour une association avec un autre type de [kinase référencé comme la kinase PKC zêta](#). (En fait, la [phosphorylation des Kinases PKC](#) par la protéine PDPK est requise pour une plus grande stabilité de ces Kinases.)

La Kinase PDPK1 va participer à la phosphorylation et à l'activation de la [kinase p70 S6](#), comme cela est également rapporté dans un travail sur la [forme maintenant référencée S6K de cette kinase](#). La Kinase PDPK1 est aussi responsable d'une [phosphorylation équivalente sur la kinase SGK](#) un type de kinase très proche de la kinase S6K. A ce stade il est important de noter que l'on va alors définir au sein de la kinase PDPK1 une séquence hydrophobique de quelques résidus « ...Phe-Xaa-Xaa-Phe-Asp-Tyr... », dont on va baptiser la totalité du segment de « PDK1-Interacting Fragment » = [le domaine PIF](#). Puis progressivement cette poche PIF sera identifiée comme une poche réceptrice nécessaire pour réaliser la phosphorylation de diverses protéines substrats (voir résidus 112-197, sur la portrait-robot). A l'heure actuelle on va également assimiler cette poche dite PIF à un motif conservé que l'on va codé comme HM pour « Hydrophobic Motif ».



Ainsi la poche PIF que contient la kinase PDPK1 est nécessaire pour une action phosphorylante sur SGK1 comme sur S6K1, ce qui n'était pas nécessaire pour la phosphorylation sur la kinase AKT par cette même kinase PDPK1. Enfin la kinase **PDPK1** est requise, comme cela a déjà été mentionné plus haut, pour la phosphorylation de la kinase AKT et la phosphorylation du résidu Sérine 396 est essentielle à l'activation de cette kinase. Plus récemment un co-activateur a été mis en évidence comme associé à la kinase PDPK1 sous le sigle de CARM1, ce qui en fait un nouveau partenaire. On peut donc convenir que la kinase PDPK1 se trouve au centre d'un nombre non négligeable de voies.

En résumé les cibles de PDPK1 sont :

- La « protein kinase B (PKB/AKT1, PKB/AKT2, PKB/AKT3) »
- La «p70 ribosomal protein S6 kinase (RPS6KB1)»
- La «p90 ribosomal protein S6 kinase (RPS6KA1, RPS6KA2 and RPS6KA3)»
- La «cyclic AMP-dependent protein kinase (PRKACA)»
- La «protein kinase C (PRKCZ)»
- La protéine «serum and glucocorticoid-inducible kinase (SGK1, SGK2 and SGK3)»
- La «p21-activated kinase-1 (PAK1)»
- La «protein kinase PKN (PKN1 and PKN2)».

On pourra également trouver des informations complémentaires sur le réseau de protéines autour de la kinase PDPK1 en utilisant l'abréviation recommandée qui est PDPK1 (voir diagramme proposé sur le lien associé). Il est par ailleurs important de noter **que PDPK1** joue un rôle majeur dans la régulation de la taille des cellules au cours du développement. De plus, la **kinase PDPK1** régule le remodelage vasculaire et favorise la transition épithéliale-mésenchymateuse dans le développement cardiaque.

En résumé : La Kinase PDPK1 est parfois considérée comme la Kinase maitresse dans les voies de signalisations activées par plusieurs facteurs de croissance et/ou par diverses hormones, y compris la signalisation induite par l'insuline. L'ensemble de ces voies de signalisations a été résumé dans l'article en référence

Pathologies et PDPK1

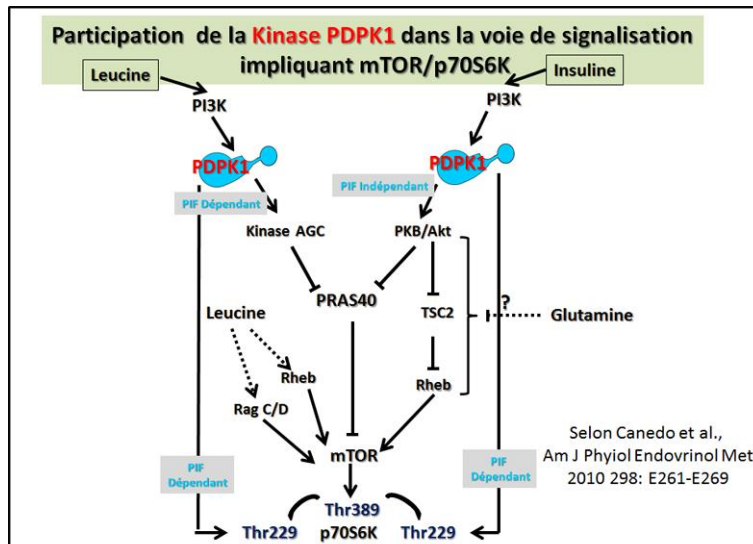
Un travail de recherche rapporte que dans le foie, la déficience en PDPK1 est accompagnée par des altérations de la fonction de cet organe ce qui va conduire à une forme de diabète. En effet, la déficience en PDPK1 chez la souris conduit à une perte de 40% de la masse musculaire, mais avec une relative **intolérance au glucose et une relative hyper activation** de la cascade de signalisations impliquant PI3K. Pour autant si on élimine la kinase PDPK1 on va favoriser la sensibilité à l'insuline et finalement réduire la graisse viscérale et limiter l'angiogénèse.

Il est par ailleurs à noter qu'une déficience en kinase PDPK1 va induire dans le muscle cardiaque une insuffisance de la performance du cœur et une sensibilité accrue à l'hypoxie. Cependant il a été observé que dans un cas de déficience en kinase PDPK1 il y a réduction de la taille des cellules et que cette kinase est relativement importante pour un bon développement de l'embryon chez la souris, (mort de l'embryon à 9,5 jours dans un cas de déficience totale). De plus en cas de déficience en PDPK1, il n'y aura également pas de possibilité d'activation de la protéine dite « RSK » au niveau des cellules souches embryonnaires.

Une mutation ciblée au sein du domaine PH de la Kinase PDPK1 provoque une inhibition de la voie de signalisation vers AKT. La conséquence est une relative résistance des cellules à l'insuline. La protéine PDPK1 est essentielle pour le pré conditionnement ischémique du myocarde. Enfin, comme indiqué dans la fiche sur **la kinase AKT**, la lutte contre les cancer est également envisagée en ciblant cette protéine PDPK1 Ainsi des nouveaux produits à utiliser comme de potentiels inhibiteurs de PDPK1 sont actuellement proposés, comme pouvant servir dans une nouvelle stratégie de lutte contre les cancers. Pour ce qui va concerner plus précisément le cœur, que l'on soit chez l'homme ou chez la souris, un rôle majeur est joué par la Kinase PDPK1 en ce qui concerne la régulation de la fonction de cet organe.

Par ailleurs dans une récente revue, les propriétés biochimiques, les données structurales et génétiques sur le mécanisme d'action et les rôles physiologiques de la kinase PDPK1 sont répertoriées. Le potentiel que représente la Kinase PDPK1 en tant que cible pharmaceutique pour la conception de médicaments thérapeutiquement bénéfiques **pour traiter les maladies humaines telles le diabète et le cancer** y est discuté.

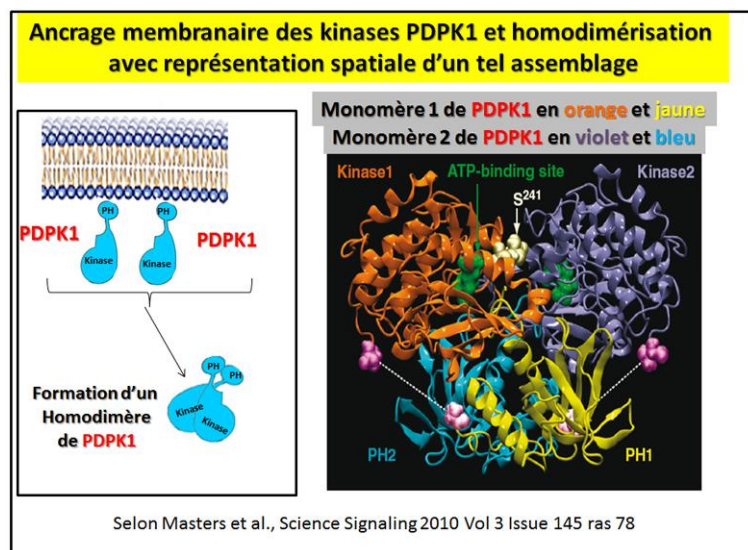
Récentes avancées



En 2010 une étude rapporte que l'activation de la [voie de signalisation impliquant la protéine mTOR cardiaque / p70 \(S6K\)](#) passant par le résidu Leucine nécessitait la **kinase PDPK1** et était en corrélation avec la phosphorylation de la protéine PRAS40. Un schéma récapitulatif permet de visualiser cette implication dans la voie de signalisation indiquée.

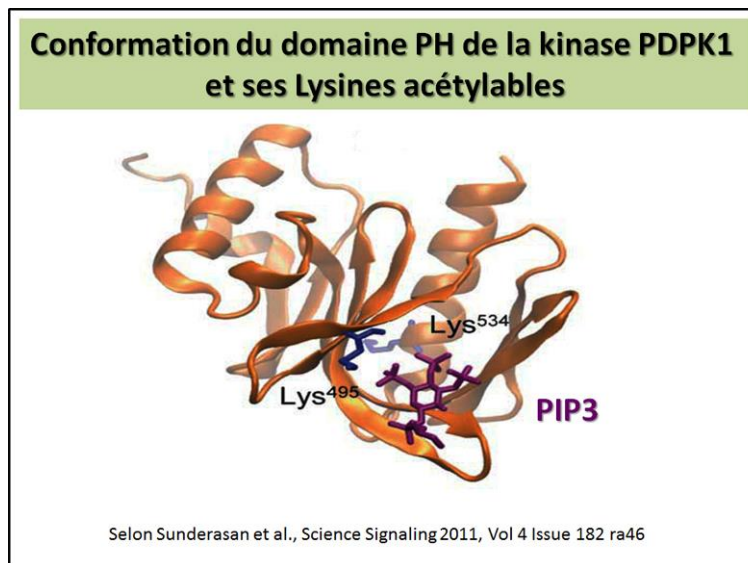
Dans les [cellules cancéreuses colorectales humaines un nouveau travail sur des kinase et en particulier la PDPK1](#) permet de clarifier leurs rôles respectifs dans la régulation de la croissance de la tumeur. Ainsi il est maintenant établi que la PDPK1 est une kinase qui [régule la prolifération et la survie des cellules cancéreuses](#) selon une voie d'activation dont des détails figurent dans l'article en référence.

Par ailleurs il est également démontré que la **Kinase PDPK1 régule le remodelage vasculaire** et favorise la transition épithéliale-mésenchymateuse [dans le développement cardiaque](#).



Il s'avère alors que dès 2010 on va **alors considérer la kinase PDPK1** comme un [des principaux acteurs des actions conduites](#) par la **kinase PI3K**. Cependant une [absence de la voie de signalisation passant par le Syndécane via l'acide docosahexaénoïque](#) induit

l'apoptose dans le **cancer de la prostate** via une suppression de l'action de la Kinase PDPK1. Par ailleurs, la régulation des kinases PDPK1 est proposée comme étant le résultat d'une homodimérisation de ces protéines une fois ancrée de manière voisine à la membrane plasmique dans les cellules vivantes. Une illustration résume l'aspect ancrage membranaire ainsi que l'arrangement spatial de 2 kinases qui laissent ainsi les zones kinases chevauchantes tandis que les parties PH sont de part et d'autre de la structure dimérique. La **kinase PDPK1** joue un rôle critique dans la régulation de la fonction cardiaque chez les souris et les humains. Un exemple de régulation de la **survie cellulaire via la kinase PDPK1** est présentée dans ce travail qui implique une séquence particulière de 3 résidus concernant le facteur Meis3. Dans la régulation de l'entrée du calcium au niveau des mastocytes, il est décrit dans cette publication une participation du **rôle important que joue la kinase PDPK1**.



En 2011, un bilan est réalisé sur le cancer et la cible que représente la **kinase PDPK1**. Le **déacétylase SIRT1** favorise une localisation membranaire et l'activation de la **kinase PDPK1** cours de la tumorigénèse et l'hypertrophie cardiaque. La structure cristalline du domaine PH de la kinase PDPK1 interagit avec PIP3. La lysine acétylée est indiquée en bleu, et le PIP3 est représenté en violet. Le résidu Lys495 est dans la poche de liaison du domaine de PH et se trouve impliqué dans la liaison directe avec le PIP3. Un résidu Lysine acétylé, va conduire à l'inhibition de la liaison avec le PIP3 et donc à une inactivation. Au cours de la stimulation des cellules par le facteur de croissance (GF), la désacétylase SIRT1 désacétyle la kinase PDPK1, permettant sa liaison avec le PIP3, permettant sa liaison avec le PIP3, ce qui favorise sa localisation à la membrane plasmique. Un schéma du domaine PH résume cette configuration et est présenté ci-contre.

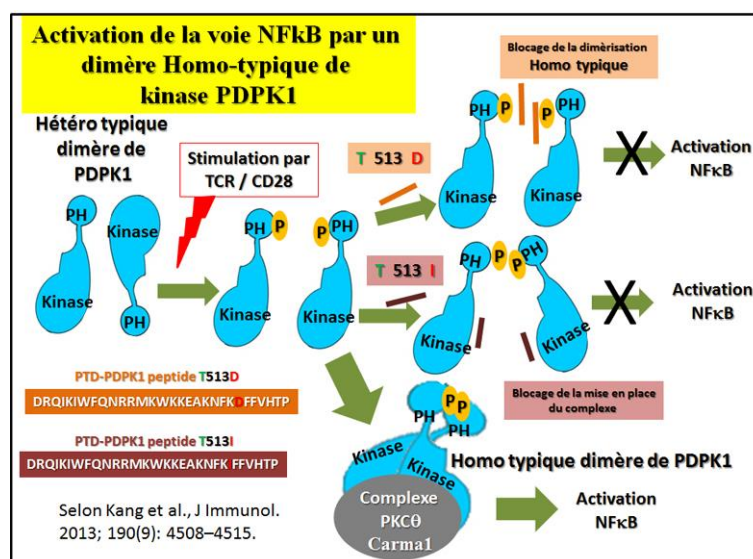
La protéine phosphatase 2A (PP2A) spécifique de l'ubiquitine ligase MID1 est un régulateur de l'efficacité de la traduction qui contrôle la kinase PDPK1. Dans ce travail de nouvelles découvertes relatives à de **puissants et sélectifs inhibiteurs** de la kinase 3-phosphoinositide-dépendante (PDPK1). De tels produits sont à considérer comme de potentiels agents anticancéreux.

En 2012, provoquer une déficience en kinase PDPK1 dans les cellules endothéliales vasculaires améliore la **sensibilité à l'insuline en réduisant la graisse viscérale** et va favoriser la suppression de l'angiogenèse. De nouveaux travaux indiquent de nouveaux concepts pour construire une meilleure structure chimique relative à **des inhibiteurs** de la

kinase PDPK1 plus spécifiques. Cette approche est alors largement développée dans le but [d'obtenir des agents anticancéreux](#) de plus en plus performants et dans ce travail un procédé de sélection est proposé. Une large revue résume à cette date l'[ensemble des inhibiteurs connus comme ciblant](#) cette kinase PDPK1.

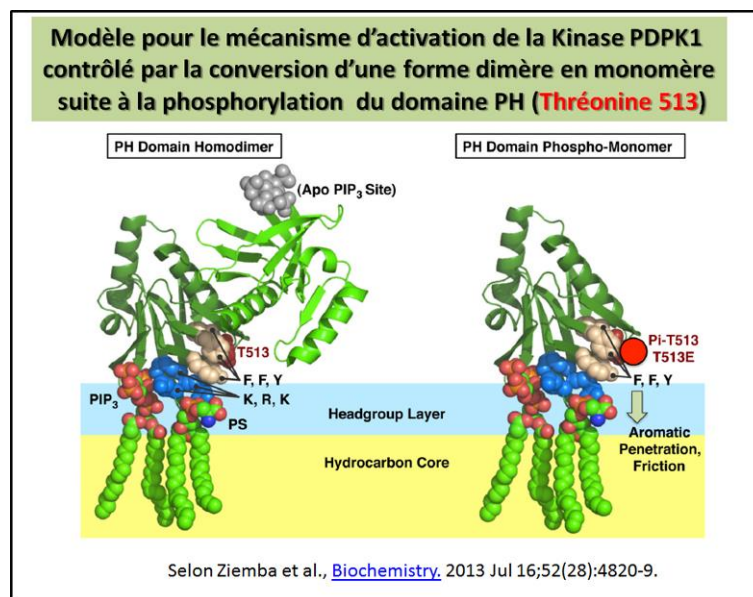
Potentiel traitement d'un cancer de l'œsophage		
Selon Yu et al., <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> . 2012;13(8):4147-51.		
Cible	Kinase PDPK1	Séquence
Si ARN 1	Sense :5'-GGUUGUUGUUGGAGAAGCATT-3' Anti-sense:5'-UGCUUCUCCAACAACAACCTT-3'	
Si ARN 2	Sense :5'-GGUCAGUAGUCUUGUAAUATT-3' Anti-sense:5'-UAUACAAGACUACUGACCTT-3'	
Si ARN3	Sense :5'-CGAGAACAGCACACUUAATT-3' Anti-sense:5'-UUGAAGUGUGCUGUUCUGTT-3'	
Protéine FAM		
Contrôle Négatif		
Si ARN	Sense :5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3' Anti-sense:5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3'	

La perte de la [voie de signalisation impliquant la kinase PDPK1 et Foxo1](#) dans les cellules myéloïdes prédispose à une inflammation du tissu adipeux et une résistance à l'insuline. En ce qui concerne [la croissance des tumeurs du sein](#), il existe bien un contrôle d'une manière dépendante de la kinase PDPK1 mais indépendante de la kinase Akt. En ce qui relève [du cancer de la prostate](#), dans ce travail il est indiqué un rôle potentiel dans la progression de la maladie qui implique la kinase PDPK1. (Voir la cartographie disponible. Via une interférence avec des ARN spécifique (SiARN) il est possible [d'inhiber la croissance de cancer de l'œsophage](#) si ces derniers sont ciblés sur la kinase PDPK1. Un tableau récapitulatif donne les séquences utilisées dans ce travail ainsi que le contrôle effectué (voir détails dans l'article).



Il existe selon ce travail une transition de la [forme hétéro-typique à la forme homo-typique](#) de la kinase PDPK1 pour réaliser un dimère qui est essentiel pour une activation via NF-kB. Pour obtenir une activation de la formation d'un dimère homo-typique de

la kinase PDPK1. Il faut induire au niveau du résidu Thr-513 une phosphorylation. Il y a alors de conversion du dimère hétéro typique de PDPK1 contrainignant les domaines PH de chaque monomère à se rapprocher. Un tel arrangement va alors servir de support pour favoriser la formation d'un complexe impliquant la kinase PKC θ et la protéine CARMA1 ce qui est nécessaire pour obtenir l'activation de la voie de signalisation impliquant NF- κ B. Les expériences avec de fortes quantités de peptides mutés sur le résidu Thréonine 513 montrent que soit le rapprochement des domaine PH n'est pas possible (compétition avec les peptides mutés en résidus Aspartique), soit les domaines kinases sont occupés par la présence abondante de résidus mutés en Isoleucine. Un schéma récapitulatif illustre ce genre de processus et indique l'importance de la conversion hétéro versus homo typiques de la formation du dimère de kinase PDPK1.



La Régulation à la hausse de la kinase [PKCn](#) par la kinase [PKCe](#) et la [kinase PDPK1](#) comporte deux mécanismes distincts ce qui va favoriser la survie des cellules du sein cancéreuses. Mais par ailleurs le domaine de PH de kinase PDPK1 va être découvert comme susceptible d'être la cible d'[un nouveau type de régulation](#) par phosphorylation ce qui aura des conséquences sur l'équilibre monomère-dimère avec des implications importantes pour l'activation du domaine kinase. Ce travail figure dans l'étude en référence avec de nombreux détails nouveaux. Un schéma résuma la situation à la membrane l'ancrage sur le PIP3 et l'illustration de la [configuration de la forme monomère et/ou dimère](#).

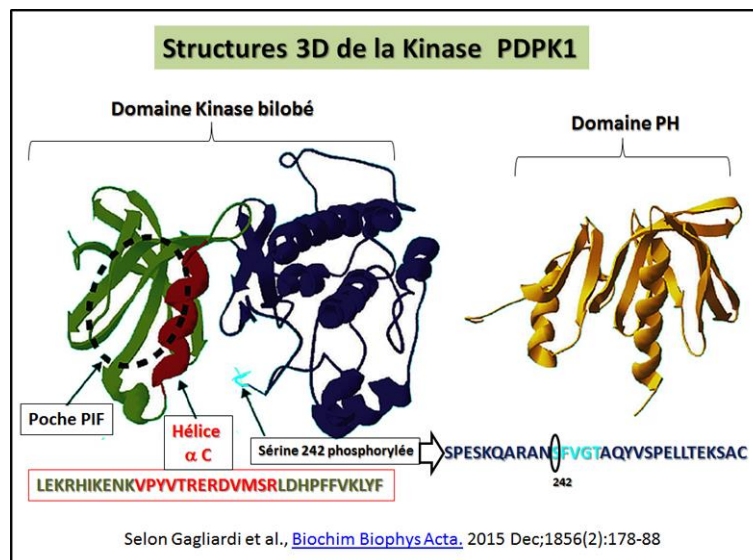
Enfin la kinase PDPK1 est fortement désignée [comme une cible relativement fiable](#) pour espérer un traitement positif du cancer du sein. Repris selon les résultats présentés dans ce travail la kinase PDPK1 est située dans son environnement membranaire et ses relations avec divers partenaires y sont indiquées.

En 2014, le fait de la phosphorylation sélective sur le [résidu Thréonine 308 de la kinase Akt](#) par la [kinase PDPK1](#) chez l'homme provoque des réponses spécifiques au niveau des plaquettes. Par ailleurs la kinase **PDPK1** et la protéine **mTORC2** sont capable de maintenir [de manière synergique la croissance postnatale cardiaque](#) et la fonction cardiaque chez la souris. Cela implique une meilleure connaissance des partenaires responsables sur la kinase Akt des phosphorylations sur les résidus Thréonine 308 (T308) et Serine 473 (S473). Cette **lettre à l'éditeur propose un protocole** pour une [analyse immunohistochimique de](#)

[l'expression de la kinase PDPK1](#) dans le cancer du sein. En fait comme le montre un exemple sur une coupe de tumeur provenant d'un cancer du sein on repère une sur-expression de la présence de cette kinase. Pour obtenir un tel résultat il est proposé d'utiliser un anticorps primaire dirigé contre la forme phosphorylée de la Kinase PDPK1 provenant de chez Cell Signaling Technology Inc. (Beverly, MA) et qui est bien caractérisé par le fabriquant (pPDK1, S241, 1 : 50 dilution). L'évaluation de l'intensité du marquage suit une échelle d'intensité présentée comme suit 0 marquage négatif, 1 faible marquage 2 marquage modéré et 3 marquage intense. Avec un marquage égal à 2 ou supérieur on considère la phosphorylation comme positive. Dans cet exemple une expression modérée et/ou forte de la kinase PDPK1 est observée dans 88% des cas sans pour autant révéler une corrélation avec des mutations au niveau de la [Protéine PIK3CA](#)

La **kinase PDPK1** est présentée dans cette étude comme capable de [réguler la différenciation des cellules B](#) et comme responsable de l'homéostasie. Les résultats présentés dans ce travail indiquent que la kinase PDPK1 est indispensable pour la survie des cellules B, la prolifération et la régulation de la croissance de ces cellules. Il y a dans ce travail, certaines preuves qui suggèrent que le ciblage sur la [voie de signalisation impliquant PI3K / PDPK1](#) peut-être une piste de stratégie valable pour contrer la signalisation de l'oncogène [KRAS](#) dans le **cancer du pancréas**. Ainsi comme indiqué récemment le [micro ARN dit miR-375](#) est capable de réguler négativement le développement d'un cancer en particulier en agissant sur les voies de signalisation impliquant plus particulièrement la kinase PDPK1.

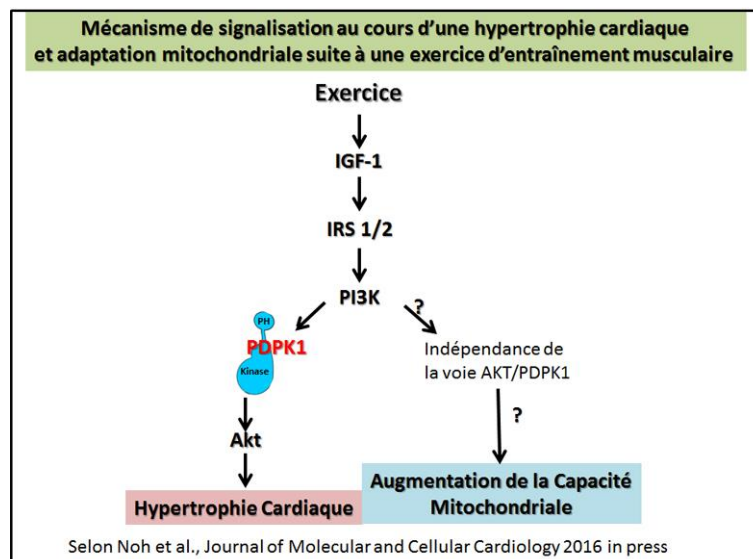
En 2015, un travail présente la **kinase PDPK1** comme [susceptible de réguler le développement d'une leucémie](#) et la maintenance de cellules souches dans le cas d'une leucémie myéloïde aiguë induite chez le modèle animal murin. De plus la kinase PDPK1 assure la [médiation des effets inhibiteurs puissants](#) sur les éosinophiles.



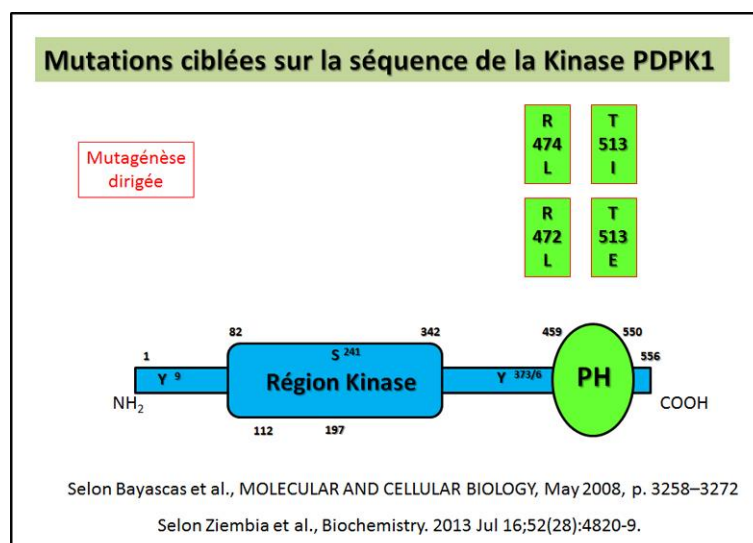
Dans ce travail on annonce que la kinase PDPK1 est un élément important de [la signalisation pour la migration cellulaire et l'invasion tumorale](#). on trouve en particulier une mise à jour de la structures 3D de la kinase PDPK1 et de ses domaines Kinase et PH sur la base de cristallographie aux rayons X. Le domaine de kinase est ainsi constituée par 2 lobes, le lobe N-terminal (en vert sur l'illustration) et le lobe C-terminal (en bleu foncé sur l'illustration). Une hélice alpha particulière (en rouge sur l'illustration) est un élément essentiel du domaine

kinase car elle constitue une partie de la poche hydrophobe (voir détail de la séquence indiqué) tandis que le groupement phosphate de la Sérine 241 présente un atome d'hydrogène pour réaliser un lien avec la molécule d'ATP liée (voir séquence indiquée en bleu clair de cette séquence). La poche hydrophobe, qui est mis en évidence par une zone ovale noire en pointillés, est située dans le lobe N-terminale du domaine de kinase.

Un **nouvel inhibiteur** est proposé dans ce travail pour limiter [l'interaction entre AKT1 et la kinase PDPK1](#) ce qui permet d'atténuer efficacement l'activité de la kinase Akt et limite alors la croissance et la prolifération tumorale in vivo. En particulier dans ce travail une molécule désignée comme NSC156529 permet efficacement de diminuer la prolifération des cellules cancéreuses humaine dans le cas de la prostate (inhibiteur $=C_{28}H_{21}S_2.Cl$, voir formule développée de l'inhibiteur dans l'article en référence).



La kinase PDPK1 est présentée dans cette étude comme nécessaire dans le cas d'[une hypertrophie cardiaque induite par l'exercice](#), mais elle n'est pas impliquée dans les adaptations mitochondriales associées. Un schéma récapitulatif permet de proposer les voies de signalisation impliquée dans un tel processus et la place de la Kinase seule ou du couple Akt/PDPK1 y est matérialisée.



Pour autant dans la littérature on va trouver seulement [quelques publications](#) qui feront appel à la mutagenèse dirigée pour mieux comprendre l'importance de chaque région de cette kinase et en particulier comme cela est retranscrit sur le portrait-robot de la PDPK1, ces diverses analyses montrent que la cible de ces mutations fut le domaine PH.

En 2020, La [kinase-1 dépendant des phosphoinositides \(PDPK1\) régule la kinase 3](#) régulée par les glucocorticoïdes (SGK3) pour **la survie des cellules cancéreuses de la prostate (PCa= Prostate cancer)**. En utilisant la technique du Knock-down de PDPK1 endogène dans les cellules DU145 et PC3 cela réduit significativement la phosphorylation de SGK3 tandis que l'expression ectopique d'une SGK3 constitutivement active a complètement abrogé l'apoptose induite par PDPK1. ... En résumé, ces résultats ont démontrés que PDPK1 est une entité susceptible d'induire la survie des cellules PCa par la signalisation SGK3 et suggèrent que l'inactivation de cet axe PDPK1-SGK3 peut potentiellement servir **comme nouvelle cible d'intervention pour le traitement futur des cellules PCa**.

En 2021, dans cet article il est [question du mécanisme de régulation spécifique aux tissus des LncRNA et de la méthylation dans l'adipeuse et la musculaire de mouton induite par les extraits d'*Allium mongolicum* Regel](#). Il a été analysé les mécanismes de régulation épigénétique des extraits d'eau d'*A. mongolicum* (WEA) sur le muscle et l'adipeuse de mouton en utilisant l'ARN-Seq et le séquençage au bisulfite du génome entier. L'alimentation en AEM a réduit les gènes différentiellement exprimés et les longs ARN non codants (lncRNA) entre les deux tissus, mais a augmenté les régions différentiellement méthylées (DMR). Les cibles des lncRNA et des DMR étaient toutes deux impliquées dans la liaison de l'ATP, l'ubiquitine, la liaison des protéines kinases, la régulation de la prolifération cellulaire et les voies de signalisation connexes, mais pas dans le métabolisme des acides gras insaturés. **En outre, des cibles spécifiques aux tissus étaient impliquées dans des annotations fonctionnelles distinctes, par exemple la membrane de Golgi et le réticulum endoplasmique pour les lncRNA musculaires, le métabolisme de la phosphorylation oxydative pour les lncRNA adipeux, la liaison à l'ARNdb pour les DMR musculaires. Les réseaux de régulation épigénétique ont également permis de découvrir des modules corégulés essentiels, par exemple le module corégulé de sécrétion d'insuline (PDPK1, ATP1A2, CACNA1S et CAMK2D) dans l'adipeuse.** Les résultats indiquent que l'AEM induit une régulation épigénétique distincte sur le muscle et l'adipeuse pour diminuer les différences de transcriptome entre les tissus, ce qui met en évidence les fonctions biologiques d'*A. mongolicum*, la similarité et la spécificité des tissus, ainsi que le mécanisme de régulation de l'odeur de mouton.

En 2022, avec ce travail il est [identifié des gènes candidats liés à la détermination de la taille du corps chez le porc domestique à l'aide d'une analyse du signal de sélection à l'échelle du génome](#). Cette étude visait à identifier les gènes liés à la taille corporelle des porcs en effectuant une analyse de sélection à l'échelle du génome (GWSA). Il a été effectué une analyse GWSA sur 50 porcs appartenant à quatre populations de porcs de petite taille (porc à petites oreilles de Diannan, porc de Bama Xiang, porc de Wuzhishan et porc noir de Jeju en Corée du Sud) et 124 porcs de grande taille. Nous avons utilisé les paramètres génétiques de l'indice de fixation par paire (FST) et le rapport π (cas/contrôle) pour sélectionner les régions génomiques candidates et les gènes liés à la taille corporelle. **Les résultats ont révélé 47 339 509 SNP de haute qualité obtenus à partir de 174 individus, tandis que 280 régions candidates en interaction ont été obtenues à partir des fenêtres de signal du premier pour cent des deux paramètres, ainsi que 187 gènes (par exemple, ADCK4, AMDHD2, ASPN, ASS1 et ATP6V0C).** Les résultats de l'annotation des gènes candidats ont montré qu'une série de gènes candidats (par exemple, MSTN, LTBP4, **PDPK1**, PKMYT1, ASS1 et STAT6) était enrichie dans les termes de l'ontologie des gènes. En outre, des voies moléculaires, telles que les voies de signalisation PI3K-Akt, HIF-1 et AMPK, ont été vérifiées comme étant liées au développement corporel. Dans l'ensemble, il fut identifié une série de gènes clés qui peuvent être étroitement liés à la

taille des porcs, ce qui permet d'élucider davantage les bases de l'hérédité de la détermination de la forme du corps chez les porcs et de fournir une référence théorique pour la sélection moléculaire.

En 2023, cette analyse permet [l'intégration de la transcriptomique et de la métabolomique non ciblée que révèle le mécanisme sous-jacent du développement des muscles squelettiques chez le canard au stade embryonnaire.](#) Sept voies significatives, fortement enrichies par FYN, PTK2, PXN, CRK, CRKL, PAK, RHOA, ROCK, INSR, **PDPK1** et ARHGEF, sont l'adhésion focale, la régulation du cytosquelette d'actine, la voie de signalisation wnt, la voie de signalisation de l'insuline, l'interaction matrice extracellulaire (ECM)-récepteur, le cycle cellulaire et la jonction d'adhérence, qui participent à la régulation du développement du muscle squelettique chez le canard pékinois au cours du stade embryonnaire. L'analyse des voies KEGG du transcriptome et du métabolome intégrés a indiqué que les voies, y compris le métabolisme de l'arginine et de la proline, la digestion et l'absorption des protéines, et le métabolisme de l'histidine, étaient impliquées dans la régulation du développement du muscle squelettique chez le canard pékinois embryonnaire. **Ces résultats suggèrent que les gènes candidats et les métabolites impliqués dans des voies biologiques cruciales peuvent réguler le développement musculaire chez le canard pékinois au stade embryonnaire, et améliorent notre compréhension des mécanismes moléculaires qui sous-tendent le développement musculaire aviaire.**

En 2024, cette analyse [porte sur le Remimazolam qui est susceptible d'atténuer l'inflammation dans la bronchopneumonie par l'inhibition de l'activité NLRP3 par l'ubiquitination de PDPK1.](#) La bronchopneumonie est la pneumonie la plus fréquente chez l'enfant. Il est donc testé les effets du Remimazolam sur la bronchopneumonie et ses mécanismes possibles. La phillygénine a augmenté le taux de survie, réduit le rapport W/D et le score de lésion pulmonaire, et inhibé les niveaux d'IL-1 β , IL-6, TNF- α et INF- γ dans un modèle de bronchopneumonie chez la souris. **Le remimazolam a induit l'expression des protéines PDPK1 et p-AKT et a supprimé l'expression de la protéine NLRP3 dans les tissus pulmonaires du modèle de souris.** Dans le modèle in vitro, le remimazolam a également induit l'expression des protéines PDPK1 et p-AKT et supprimé l'expression de la protéine NLRP3. Le remimazolam a également inhibé les niveaux d'inflammation dans le modèle in vitro. L'inhibiteur de la PDPK1, PHT-427 (100 mg/kg), a réduit le taux de survie, augmenté le rapport W/D et le score de lésion pulmonaire, et favorisé les niveaux d'inflammation dans le modèle de bronchopneumonie chez les souris traitées par le remimazolam. Le PHT-427 a supprimé l'expression des protéines PDPK1 et p-AKT et a induit l'expression de la protéine NLRP3 dans le modèle de bronchopneumonie chez les souris traitées par le remimazolam. Le remimazolam a lié la protéine PDPK1. Le remimazolam augmente l'expression de la PDPK1 et de la p-AKT dans un modèle in vitro. Le remimazolam a réduit l'ubiquitination de la protéine PDPK1 dans un modèle in vitro.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la **Kinase PDPK1** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **La Kinase PDPK1** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine : 3-PHOSPHOINOSITIDE-DEPENDENT PROTEIN KINASE 1; [PDPK1](#)

Pathologie : pas encore clairement identifiée (en 2015).

