

1. Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome pathway: on protein death and cell life. *EMBO J* 1998; 17: 7151-60.

2. Laney JD, Hochstrasser M. Substrate targeting in the ubiquitin system. *Cell* 1999; 97: 427-30.

3. Pahl H. Activators and target genes of Rel/NF- $\kappa$ B transcription factors. *Oncogene* 1999; 18: 6853-66.

4. Karin M. How NF- $\kappa$ B is activated: the role of the I $\kappa$ B kinase (IKK) complex. *Oncogene* 1999; 18: 6867-74.

5. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitinylation: the control of NF-[kappa]B activity. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 621-63.

6. Bottero V, Busutil V, Frelin C, Imbert V, Peyron JF. Les facteurs de transcription NF kappa B: des mécanismes moléculaires d'activation à la régulation de la survie et de la prolifération cellulaires. *Regards sur la Biochimie* 2001; 2: 31-9.

7. Palombella VJ, Rando OJ, Goldberg AL, Maniatis T. The ubiquitin-proteasome pathway is required for processing the NF- $\kappa$ B1 precursor protein and the activation of NF- $\kappa$ B. *Cell* 1994; 78: 773-85.

8. Joazeiro C, Wing S, Huang H, Levenson J, Hunter T, Liu Y. The tyrosine kinase negative regulator c-Cbl as a RING-type, E2-dependent ubiquitin-protein ligase. *Science* 1999; 286: 223-5.

9. Koepp D, Harper J, Elledge S. How the cyclin became a cyclin: regulated proteolysis in the cell cycle. *Cell* 1999; 97: 431-4.

10. Deng L, Wang C, Spencer E, et al. Activation of the I $\kappa$ B kinase complex by TRAF6 requires a dimeric Ubiquitin-conjugating enzyme complex and a unique polyubiquitin chain. *Cell* 2000; 103: 351-61.

11. Wang C, Deng L, Hong M, Akkaraju G, Inoue J, Chen Z. Tak1 is a ubiquitin-dependent kinase of MKK and IKK. *Nature* 2001; 412: 346-51.

12. Salghetti M, Caudy A, Chenoweth J, Tansey W.

Regulation of transcriptional activation domain function by ubiquitin. *Science* 2001; 293: 1651-3.

13. Thomas D, Tyers M. Transcriptional regulation: kamikaze activators. *Curr Biol* 2000; 10: 341-3.

14. Hicke LA new ticket for entry into budding vesicles-ubiquitin. *Cell* 2001; 106: 527-30.

### Jean-François Peyron

Inserm U. 526, Faculté de médecine Pasteur, avenue de Valombrose, 06107 Nice Cedex 02, France.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Pour le poisson Medaka, un peu de sucre s'il vous plaît.** L'importance du poisson zèbre comme modèle animal pour l'étude de la génétique du développement des vertébrés n'est plus à démontrer. Mais le medaka (*Oryzias latipes*), poisson d'eau douce très prisé des Japonais, présente certains avantages par rapport au poisson zèbre: son génome est plus petit, il vit et se reproduit facilement – il peut même s'accoupler en apesanteur [1]. Depuis plus de trente ans, les mutations se manifestant par des modifications de couleur (environ 70) ont été répertoriées à Nagoya et toutes les données génétiques concernant le medaka peuvent être consultées sur un site: <http://bio11.bio.nagoya-u.ac.jp>. Alors que la variété sauvage est brune, la variété la plus recherchée des aquariophiles est rouge orangé. Elle correspond à une mutation au locus b : les mélanophores sont pratiquement invisibles, alors que les autres chromophores sont normalement pigmentés. Un groupe de Japonais vient d'identifier le gène en cause par clonage positionnel. Ce gène, *AIM1*, correspond à un gène humain codant pour un antigène précédemment isolé dans un mélanome (*antigen isolated from immunoselected melanoma*) [2]. La protéine déduite a 12 domaines transmembranaires. Exprimée tout au long du développement embryonnaire, elle doit être un composant de la membrane des mélanosomes et contribuer au transport de substances nécessaires à la biosynthèse de la mélanine. Fait intéressant, elle porte une séquence d'acides aminés identique à celle des transporteurs de sucrose chez les végétaux, ce qui donne à penser que le transport de sucrose jouerait un rôle dans la synthèse de la mélanine. Or, on sait

depuis longtemps que les cellules du mélanome murin B6 ont une activité tyrosinase plus élevée dans un milieu contenant du galactose [3], et récemment, il a été montré que les mutations affectant des sites de la N-glycosylation de la tyrosinase réduisent l'activité tyrosinase [4]. Il fallait y penser et il faut à présent le vérifier.

[1. Ijiri K. *Fish Biol J Medaka* 1995; 7: 487-95.]

[2. Fukamachi S, et al. *Nat Genet* 2001; 28: 381-5.]

[3. Branza-Nichita N, et al. *J Biol Chem* 2000; 275: 8169-75.]

[4. Saeki H, Oikawa A. *J Cell Physiol* 1978; 94: 139-46.]

■■■ **Un chaperon pour le VEGF.** La production accrue de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) en réponse à l'hypoxie tissulaire est un des phénomènes majeurs impliqués dans la réponse angiogénique. Ce contrôle de la synthèse de VEGF par la concentration en oxygène des tissus est complexe et fait intervenir une augmentation de la transcription par l'activation du facteur induit par l'hypoxie, HIF, une diminution de la dégradation des ARN du VEGF, et une augmentation de la traduction, inhabituelle en hypoxie, due à la présence sur l'ARNm du VEGF d'un site IRES (*internal ribosome entry site*). Le VEGF subit ensuite quelques modifications post traductionnelles au cours de son transport intracellulaire et, *in fine*, est sécrété. Les mécanismes du transport intracellulaire du VEGF sont peu connus et constituent pourtant une cible thérapeutique intéressante dans la modulation de l'angiogénèse. Une étude récente de Ozawa et al.

rapporte que le transport et la sécrétion du VEGF sont contrôlés par une protéine chaperon du réticulum endoplasmique, ORP150 (*oxygen regulated protein 150 kDa*) [1]. ORP 150, dont l'expression est contrôlée par l'hypoxie, a été initialement identifiée dans les astrocytes en culture exposés à l'hypoxie. Ozawa et al. montrent que ORP 150 est coexprimée avec le VEGF dans les macrophages du tissu de granulation des lésions cutanées humaines. Chez les souris diabétiques, qui présentent des altérations de la cicatrisation dues à un défaut de vascularisation, l'injection sous-cutanée de ORP150 insérée dans un vecteur adénoviral au niveau de plaies cutanées accélère les processus de cicatrisation et la formation de néovaisseaux. Dans des macrophages humains en culture exposés à l'hypoxie, l'inhibition de l'expression de ORP150 s'accompagne d'une accumulation de VEGF dans le réticulum endoplasmique tandis que l'augmentation de son expression est associée à une sécrétion accrue de VEGF dans le milieu de culture. Ces résultats indiquent que la présence de ORP150 est nécessaire à la sécrétion de VEGF et que dans les cellules hypoxiques l'augmentation de l'expression de VEGF nécessite une augmentation concomitante de ORP150. En d'autres termes, la stimulation ou l'inhibition d'ORP150 pourraient avoir un effet direct sur l'angiogénèse. Cette hypothèse mérite d'être testée car il pourrait s'agir d'une nouvelle approche thérapeutique dans la prévention et le traitement des maladies ischémiques cardiovasculaires et des tumeurs.

[1. Ozawa K, et al. *J Clin Invest* 2001; 108: 41-50.]