

et CBP ne semblent pas être la conséquence de l'effet de mode que nous signalions et craignons récemment dans *médecine/sciences (m/s n° 10, vol. 12, p. 1113)*. En effet, c'est sans aucune idée préconçue que Oliver *et al.* ont recherché des protéines se fixant à SREBP... et sont tombés sur CBP, et son frère jumeau p300.

En conclusion, notre couverture du prix Nobel 1985 insistait sur le chemin parcouru de l'hypercholestérolémie familiale au gène. Aujourd'hui, 11 ans après, c'est du cholestérol et des signaux qu'il engendre aux gènes que l'on sait aller, et cette recherche thérapeutiques majeures de cette dernière décennie dans le traitement

des hypercholestérolémies. Il est probable que ce quart de siècle de recherches menées par deux scientifiques d'exception restera dans l'histoire des sciences comme l'une des plus belles illustrations de ce à quoi peut aboutir en ce domaine la conjonction de l'idéal, de la cohérence et de l'excellence; et l'histoire n'est pas terminée! ■

RÉFÉRENCES

1. Hua X, Nohturfft A, Goldstein JL, Brown MS. Sterol resistance in CHO cells traced to point mutation in SREBP cleavage-activating protein. *Cell* 1996; 87: 415-26.

2. Oliver JD, Andresen M, Hansen SK, Zhou S, Tjian R. SREBP transcriptional activity mediated through an interaction with the activator CREB-binding protein. *Genes Dev* 1996; 10: 2903-11.

Axel Kahn

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

TIRÉS À PART

A. Kahn.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Des protéines G aux MAP kinases en passant par la phosphoinositide 3-kinase- γ .** Une équipe internationale réunissant des chercheurs allemands, italiens et américains vient de mettre en évidence, par une série d'expériences élégantes et claires, une nouvelle voie de transmission du signal dans la cellule. En bref, l'activation de grandes protéines G trimériques couplées à des récepteurs serpentes (c'est-à-dire à 7 passages transmembranaires) induit la dissociation entre la sous-unité α -GTP et le dimère- $\beta\gamma$ [1]. Ce dernier recrute à la membrane une isoforme particulière de la phosphoinositide 3-kinase (ou phosphatidylinositol 3-kinase), la PI3K γ . Contrairement aux autres isoformes, α et β , la PI3K γ est composée d'une sous-unité catalytique non couplée à

une sous-unité régulatrice p85. Cette PI3K γ activerait alors des tyrosine kinases intracellulaires, par un mécanisme inconnu mais exigeant l'intégrité de son activité de phosphorylation des lipides. L'activation d'une tyrosine kinase est ensuite relayée par un adaptateur, la molécule Shc, vers la cascade bien connue Grb2-Sos-Ras-Raf-MEK-MAPK [2]. De façon cohérente avec ce schéma de cascades, l'activation des MAP kinases par le dimère $\beta\gamma$ est inhibé par la wortmannine, un inhibiteur des PI3K, ainsi que par des mutants *trans*-dominants négatifs de Shc, de Ras, et de Raf.

[1. Lopez-Illasaka M, *et al. Science* 1997; 275: 394-7.]

[2. Chardin P. *Med Sci* 1994; 10: 657-64.]

■■■■ **Signal, phosphorylation et stabilisation de c-Jun.** L'une des voies de transmission des signaux inflammatoires et de prolifération passe par l'activation d'une MAP kinase, la JNK (*Jun aminoterminal kinase*) qui active la molécule c-Jun, un partenaire de Fos dans le complexe d'activation transcriptionnel AP1. Un laboratoire de l'EMBL (Heidelberg, Allemagne) démontre que l'activation de c-Jun procède de deux mécanismes: la phosphorylation elle-même, et une réduction de l'ubiquitinylation de cette molécule lorsqu'elle est phosphorylée [1]. Ce phénomène diminue la dégradation protéolytique de c-Jun, puisque l'addition de chaînes de polyubiquitine aux protéines est un signal les destinant à la dégradation.

[1. Musti AM, *et al. Science* 1997; 275: 400-2.]