

kinases, qui apparaissent comme des acteurs-clés dans le réseau de signalisation intracellulaire.

1. Robinson MJ, Cobb MH. Mitogen-activated protein kinase pathways. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 180-6.
2. Frodin M, Gammeltoft S. Role and regulation of 90 kDa ribosomal S6 kinase (RSK) in signal transduction. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 151: 65-77.
3. Gross SD, Schwab MS, Lewellyn AL, Maller JL. Induction of metaphase arrest in cleaving *Xenopus* embryos by the protein kinase p90Rsk. *Science* 1999; 286: 1365-7.
4. Xing J, Ginty DD, Greenberg ME. Coupling of the RAS-MAPK pathway to gene activation by

- RSK2, a growth factor-regulated CREB kinase. *Science* 1996; 273: 959-63.
5. Sassone-Corsi P, Mizzen CA, Cheung P, et al. Requirement of Rsk-2 for epidermal growth factor-activated phosphorylation of histone H3. *Science* 1999; 285: 886-91.
6. Palmer A, Gavin AC, Nebreda AR. A link between MAP kinase and p34(cdc2)/cyclin B during oocyte maturation : p90(rsk) phosphorylates and inactivates the p34(cdc2) inhibitory kinase Myt1. *EMBO J* 1998; 17: 5037-47.
7. Bhatt RR, Ferrell JE Jr. The protein kinase p90 rsk as an essential mediator of cytotostatic factor activity. *Science* 1999; 286: 1362-5.
8. Bonni A, Brunet A, West AE, Datta SR, Takasu MA, Greenberg ME. Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and -independent mechanisms. *Science* 1999; 286: 1358-62.
9. Datta SR, Dudek H, Tao X, et al. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell* 1997; 91: 231-41.

10. Riccio A, Ahn S, Davenport CM, Blendy JA, Ginty DD. Mediation by a CREB family transcription factor of NGF-dependent survival of sympathetic neurons. *Science* 1999; 286: 2358-61.

**Anne Brunet**

*Division of Neuroscience, Children's Hospital and Department of Neurobiology Harvard Medical School Boston, MA 02115 États-Unis.*

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **La fonction de la protéine tub révélée par l'analyse de sa structure tridimensionnelle.** Le gène *tub* fait partie des cinq gènes connus à ce jour qui, lorsqu'ils sont mutés, entraînent des obésités chez les rongeurs (*m/s* 1998, n° 8-9, p. 845). Les souris *tub/tub* présentent, de plus, des défauts sensoriels dégénératifs affectant la vue et l'audition. La protéine tub est le membre fondateur d'une famille de 4 protéines dites TULP, pour *tubby-like-proteins*, exprimées et conservées chez les mammifères et autres organismes multicellulaires, y compris les plantes. Un rôle fonctionnel de sa partie C-terminale était suspecté parce que ce domaine est modifié et tronqué chez la souris *tub/tub* et qu'il est également affecté dans TULP1 par plusieurs mutations responsables d'une forme de dégénérescence rétinienne chez l'homme [1, 2]. L'analyse cristallographique du domaine C-terminal de tub a révélé une structure tridimensionnelle très organisée et apparemment unique, en forme de tonneau, avec un maillage de 12 feuillets  $\beta$  entourant une longue hélice  $\alpha$  hydrophobe [3]. C'est précisément cette hélice qui n'est plus présente dans la protéine mutée chez la sou-

ris *tub/tub*. Les mutations de TULP1, elles, sont pratiquement toutes localisées à la surface d'un large sillon chargé positivement qui entoure environ la moitié de la structure en tonneau. Cette particularité, couplée à l'observation d'une localisation nucléaire de la protéine, a conduit les auteurs à émettre l'hypothèse d'une interaction de tub avec l'ADN. Cela a été vérifié par des expériences de retard sur gel, montrant que le domaine C-terminal de tub se lie à l'ADN double brin. La partie N-terminale de tub est moins conservée parmi les membres de la famille et moins structurée. L'hypothèse selon laquelle elle pourrait activer la transcription a été démontrée dans un système cellulaire. Cet effet est perdu en l'absence de l'exon 5, ce qui correspond à une forme de tub résultant d'un épissage alternatif qui existe naturellement. Cette dernière pourrait contribuer à moduler l'activité transcriptionnelle tub, comme c'est le cas pour d'autres facteurs de transcription comme NF- $\kappa$ B. Il est possible qu'intervienne également une régulation par phosphorylation/déphosphorylation puisque tub est phosphorylée par Abl et Jak2 ainsi que par la kinase

du récepteur de l'insuline, *in vitro* [4]. Les protéines TULP semblent donc bien être des facteurs de transcription, mais la question de leurs gènes cibles reste entière.

- [1. Banerjee P, et al. *Nat Genet* 1998; 18: 177-9.]
- [2. Hagstrom SA, et al. *Nat Genet* 1998; 18: 174-6.]
- [3. Boggon TJ, et al. *Science* 1999; 286: 2119-25.]
- [4. Kapeller R, et al. *J Biol Chem* 1999; 274: 24980-6.]