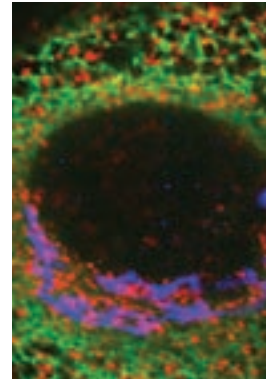


> Lors de l'accumulation de protéines mal conformées dans le réticulum endoplasmique (RE), une réponse adaptative nommée UPR (*unfolded protein response*) est induite afin de protéger la cellule contre ce stress. Chez les métazoaires, cette réponse est assurée par trois protéines transmembranaires du RE : PERK (*PKR-related endoplasmic reticulum kinase*), ATF6 (*activating transcription factor 6*) et IRE1 (*inositol requiring enzyme 1*). Parmi ces trois protéines, seule IRE1 est conservée au cours de l'évolution. IRE1 est une protéine transmembranaire de type I qui possède deux activités enzymatiques, sérine/thréonine kinase et endoribonucléasique. Les structures cristallines des domaines luminal et cytosolique de la protéine IRE1 obtenues chez *S. cerevisiae* ont permis de mieux comprendre son mode de fonctionnement. Néanmoins, de nombreuses zones d'ombres subsistent concernant les mécanismes de régulation d'IRE1 ainsi que les différentes voies de signalisation induites en réponse à son activation. Cette revue propose une synthèse des connaissances actuelles à propos de la protéine IRE1 et analyse particulièrement le rôle d'IRE1 dans les mécanismes physiologiques et physiopathologiques. <

## Stress du réticulum endoplasmique

### Une réponse pour éviter le pIRE

Marion Bouchecareilh, Eric Chevet



Avenir Inserm U889,  
 Université Bordeaux 2,  
 146, rue Léo Saignat,  
 33076 Bordeaux, France.  
[eric.chevet@u-bordeaux2.fr](mailto:eric.chevet@u-bordeaux2.fr)

charge protéique observée dans le RE via un programme transcriptionnel spécifique, permettant une augmentation de l'expression de protéines chaperons ou de protéines impliquées dans la machine de dégradation des protéines associée au RE (ERAD). Si l'homéostasie du RE n'est pas rétablie, alors la deuxième phase du programme conduisant à l'apoptose se déclenche [44]. Cette réponse adaptative intégrée est contrôlée principalement par 3 protéines transmembranaires résidant dans le RE : PERK (*PKR-related endoplasmic reticulum kinase*), ATF6 (*activating transcription factor 6*) et enfin IRE1 (*inositol requiring enzyme 1*). La première de ces 3 protéines à avoir été mise en évidence est IRE1. Elle est la seule à être présente chez les Eucaryotes, de la levure à l'homme. IRE1 représente donc le bras le plus conservé de l'UPR. L'objectif de cette revue est de faire le point sur les différentes connaissances acquises sur la protéine IRE1 au cours des dernières années.

#### IRE1 - généralités

IRE1 $\alpha$  ou ERN1 (*endoplasmic reticulum to nucleus signalling 1*) est une protéine transmembranaire de type I. Cette protéine de 110 kDa ou 977 acides aminés (*homo sapiens*) possède deux activités enzymatiques, sérine/thréonine kinase et endoribonucléasique, dans son domaine cytosolique. Chez les mammifères, contrairement à la levure, il existe deux isoformes  $\alpha$  et  $\beta$  de la protéine IRE1 (ERN1 et ERN2, respectivement). Ces deux isoformes ne sont pas codées par le même gène. À titre

d'exemple, chez l'homme, le gène codant pour IRE1 $\alpha$  est situé sur le chromosome 17 (17q24.2) alors que le gène codant pour IRE1 $\beta$  est situé sur le chromosome 16 (16p12.2). La protéine IRE1 a été identifiée dans les années 1990 chez *S. cerevisiae*. Elle est activée en réponse à la baisse de concentration en inositol et conduit à la transcription de gènes impliqués dans la biosynthèse de ce lipide comme l'inositol-1-phosphate synthase (INO1) [1]. Le gène codant pour IRE1 a été séquencé dans de nombreuses espèces (Figure 1) et la séquence partage 50 % d'identité dans le domaine kinase entre l'homme, *S. cerevisiae* et *C. elegans*.

## Structure d'IRE1

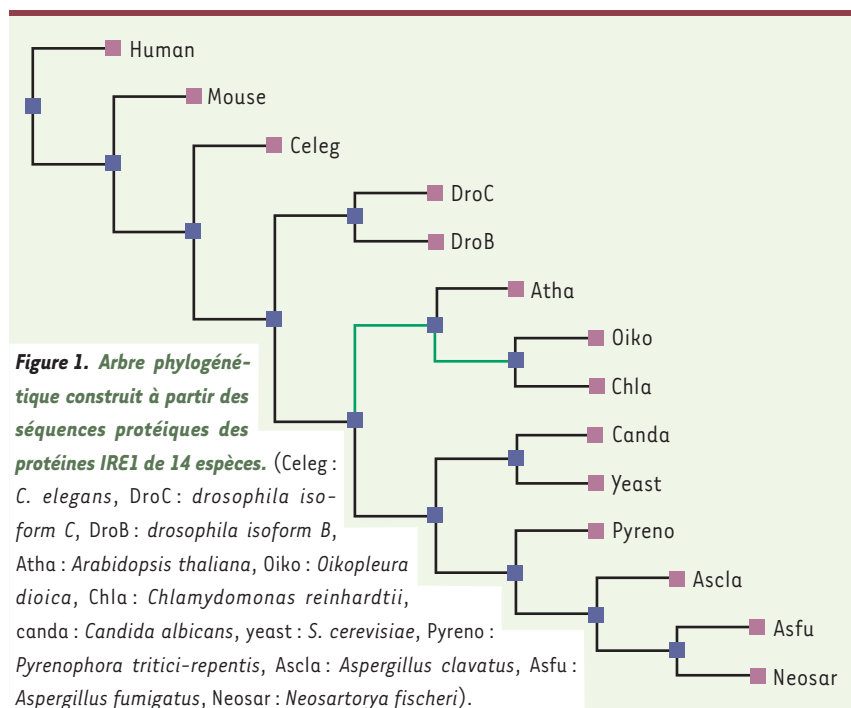
### Le domaine luminal

Le domaine luminal de IRE1 (Figure 2 ; partie supérieure du schéma) est composé d'un peptide signal de ciblage dans le RE et d'un domaine de dimérisation. Des mutations dans ce domaine abolissent sa capacité de dimérisation et les changements conformationnels transmis au domaine cytosolique via le segment transmembranaire. La structure de ce domaine suggère que l'homodimérisation décrite pourrait être en fait une oligomérisation [2]. IRE1 possède aussi un domaine de liaison à la protéine chaperon BiP. Ce chaperon est impliqué dans le maintien de la protéine IRE1 dans un état monomérique et inactif. Lors d'un stress du RE, BiP se dissocierait d'IRE1 pour prendre en charge les protéines mal conformées. IRE1 ainsi libérée pourrait alors se dimériser et s'activer [3]. Néanmoins, des travaux récents réalisés chez *S. cerevisiae* montrent que la délétion du domaine de liaison à BiP ne rend pas Ire1p constitutivement active et n'inhibe pas la régulation d'Ire1p que des protéines mal conformées soient ou non présentes dans le RE [4]. De plus, la structure du domaine luminal présente des similitudes avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1,

ce qui suggère que la protéine IRE1 pourrait directement interagir avec les protéines mal conformées [2]. Le modèle initial d'association à BiP ne semble donc pas suffisant pour permettre l'activation d'IRE1. Une étape supplémentaire, comme la reconnaissance des protéines mal conformées par IRE1, pourrait aussi jouer un rôle dans ce mécanisme.

### Le domaine cytosolique

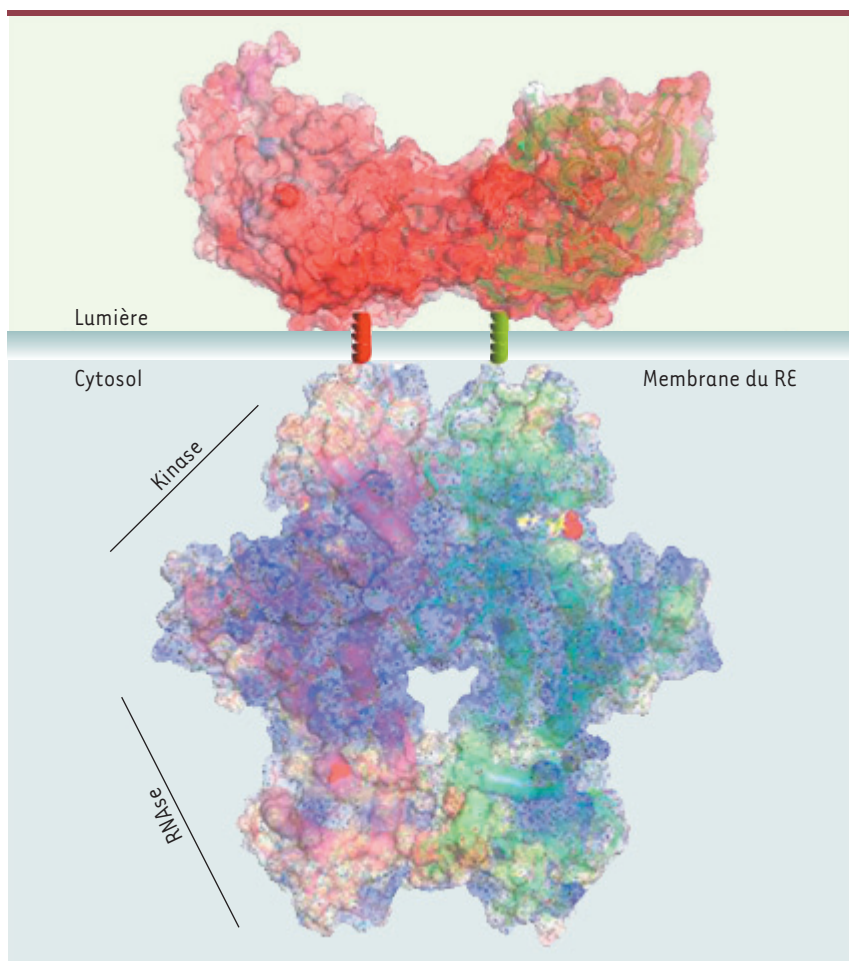
L'oligomérisation du domaine luminal d'IRE1 permet la juxtaposition des domaines cytosoliques et facilite l'autophosphorylation dans le domaine kinase et l'activation du domaine RNase [5]. La structure du domaine cytosolique d'Ire1p (*S. cerevisiae*) suggère, tout comme celle du domaine luminal, que cette protéine pourrait exister à l'état de dimère en l'absence de stress [5] (Figure 2 ; partie inférieure du schéma). L'activation pourrait alors résulter de changements conformationnels. La séquence en acides aminés du domaine cytosolique d'Ire1p de *S. cerevisiae* présente 29 % d'identité avec celle du domaine catalytique de la RNase L [6, 45]. Ces deux protéines composent une famille unique possédant un domaine kinase (ou pseudo-kinase) et une activité endoribonucléasique. L'activité RNase de ces deux enzymes est régulée par la dimérisation ainsi que par la liaison à un nucléotide [7] de type adénosine di ou tri-phosphate [8]. Le nucléotide, en se fixant sur le site kinase, permet un changement conformationnel induisant l'activité RNase [5].



## Voies de signalisation dépendantes d'IRE1

### Chez *S. cerevisiae*

IRE1 est la protéine clé de la réponse UPR chez la levure comme le confirme le *knock-out* (KO) du gène codant pour *IRE1* qui se traduit par une perte complète de la réponse UPR [9]. Chez *S. cerevisiae*, Ire1p participe à l'épissage de l'ARNm codant pour Hac1. Cela inclut deux étapes, le clivage d'un intron de 252 nucléotides par Ire1p et la ligation des fragments résultants par la protéine ARNt ligase Rgl1p [10]. L'ARNm non épissé codant pour Hac1 n'est jamais traduit car l'intron bloque la progression du ribosome sur l'ARNm [10]. En revanche, l'ARNm épissé est traduit et joue son rôle de facteur de transcription en se fixant sur les séquences UPRE (*unfolded protein response responsive element*)



**Figure 2. Structure d'IRE1 sous forme d'homodimère (chaînes A et B).** IRE1 est composée d'un domaine luminal et d'un domaine cytosolique comprenant deux activités enzymatiques : une activité sérine/thréonine kinase et une activité endoribonucléasique (RNAse). Lors d'un stress du RE, IRE1 s'homodimérise pour induire les voies de signalisation en aval. Cette représentation a été réalisée à partir des structures cristallines de Irep chez *S. cerevisiae*. Le potentiel électrostatique des deux régions (luminaire et cytosolique) est indiqué en suivant l'échelle (en bas à droite). Les domaines transmembranaires présumés des deux chaînes A et B sont schématisés en rouge et vert, respectivement.

voie de signalisation dépendante de l'activité endoribonucléasique de IRE1, d'autre part une cascade d'activation de protéine kinases.

La première de ces deux voies de signalisation est impliquée dans l'épissage de l'homologue fonctionnel de Hac1p nommé XBP1 (*X-box binding protein 1*) [16]. IRE1 clive un intron de taille variable selon l'espèce (26 nucléotides chez l'homme) et une ligation des fragments

présentes au niveau des promoteurs des gènes cibles spécifiques [11]. L'UPR active la transcription d'environ 381 gènes [12] dont certains codent pour des protéines chaperons (Kar2), des protéines du stress redox (PD11, ERO1), de l'ERAD (DER1, HRD1) ou encore du métabolisme lipidique (INO1). Ire1p est régulée de façon positive par le complexe co-activateur nommé SAGA composé des protéines GCN5, Ada2 et Ada3 et Ada5 et qui joue un rôle essentiel dans la signalisation d'Ire1p et la transcription de gènes induite lors de la réponse UPR [13]. Ceci est probablement dû au fait qu'Ada5p interagit directement avec Ire1p et que sa présence est requise pour l'épissage de l'ARNm codant pour Hac1 [13]. Ire1p est également régulée de façon négative par les phosphatases Ptc2p et Dcr2p qui la déphosphorylent. Le KO de PTC2 augmente de 4 fois la réponse UPR et l'épissage de Hac1p alors que la surexpression de Ptc2p ou de Dcr2p produit l'effet inverse [14, 15].

### Chez les métazoaires

Au moins deux voies de signalisation majeures sont activées en aval de la protéine IRE1. D'une part une

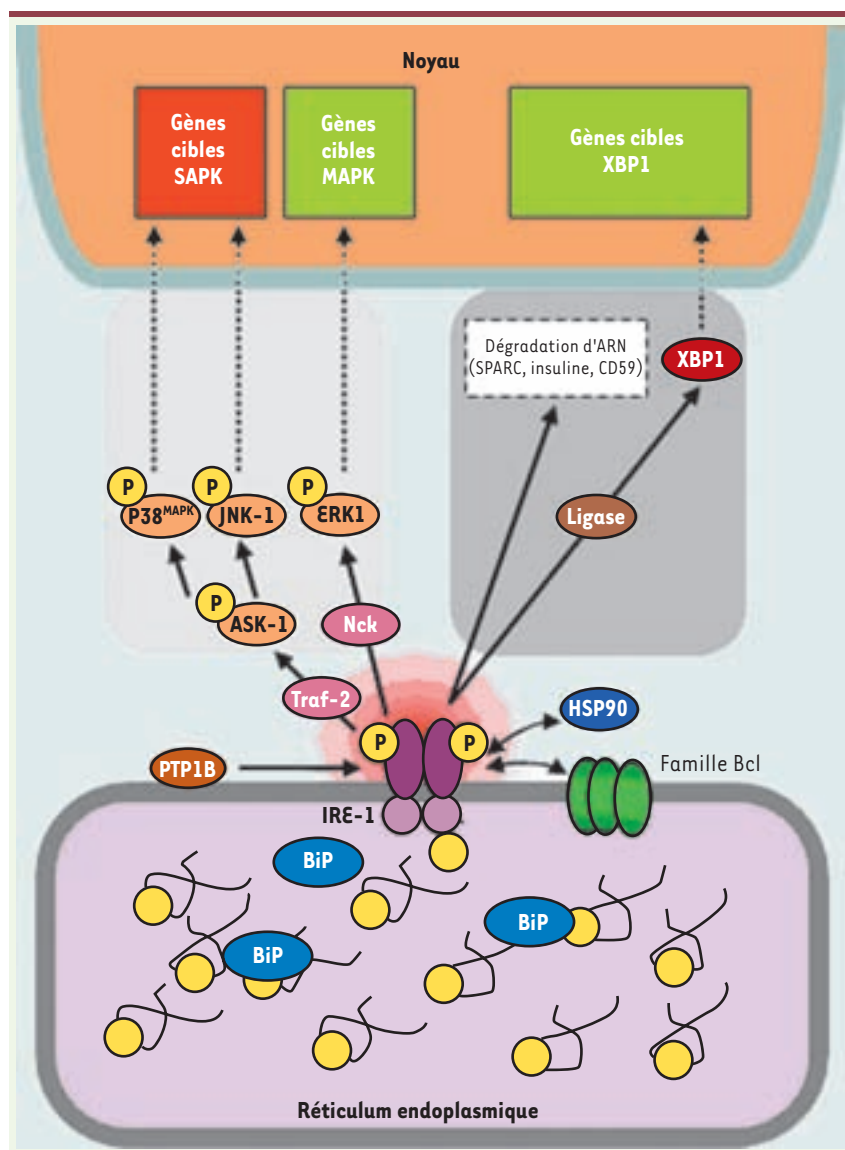
produits intervient *via* une protéine inconnue différente de Rgl1p [17] (Figure 3). Cet épissage conduit à un changement du cadre de lecture lors de la traduction de la protéine. XBP1 est un facteur de transcription appartenant à la famille ATF/CREB et possède dans la région amino-terminale un domaine leucine zipper qui lui permet de se fixer sur les promoteurs des gènes contenant une séquence ERSE (*ER stress-response element*) ou UPRE. L'activation de l'axe de signalisation IRE1/XBP1 induit l'expression d'un certain nombre de gènes cibles de l'UPR comme des gènes codant pour des protéines de la voie ERAD (EDE1, HRD1) ou des chaperons (BiP) [16]. À l'inverse de Hac1p, les formes épissées et non épissées de XBP1 sont traduites. La protéine traduite à partir de l'ARNm non épissé de XBP1 inhibe la réponse UPR en se fixant sur la protéine traduite à partir de l'ARNm XBP1 épissé. Ce complexe est alors dégradé par le protéasome. La protéine traduite à partir de l'ARNm non épissé de XBP1 représente donc un régulateur négatif de la réponse UPR [18]. Il semble enfin que la protéine IRE1 soit l'unique endoribonucléase responsable du clivage de l'ARNm codant pour XBP1. Par conséquent, l'axe de signalisation IRE1/XBP1 peut être considéré comme indissociable. De plus, outre l'ARNm XBP1, IRE1 peut cliver/dégrader spécifiquement certains ARNm (SPARC, CD59) [19], l'ARNm codant pour l'insuline [20] ou certains ARNm codant pour des protéines de l'horloge circadienne (O. Pluquet et E. Chevet, résultats

non publiés). D'autre part IRE1 peut réguler son expression en clivant son propre ARNm [8]. Ces régulations post-transcriptionnelles dépendantes de la protéine IRE1 pourraient se produire indépendamment de l'épissage de XBP1.

Hormis son activité endoribonucléasique, IRE1 s'associe à de nombreux partenaires par l'intermédiaire de son domaine cytosolique pour induire différentes voies de signalisation impliquant des protéines kinases. TRAF2 (*TNF receptor-associated factor*), une protéine adaptatrice, s'associe au domaine kinase d'IRE1. Le complexe IRE1/TRAF2 interagit alors avec ASK1 (*apoptosis signal-regulating kinase 1*) pour activer la JNK, *c-Jun N-terminal kinase* [21]. La protéine adaptatrice NCK1 interagit *via* son domaine SH3 avec la région carboxy-terminale d'IRE1 en l'absence de stress. Lors d'un stress du RE, NCK1 se dissocie d'IRE1 pour permettre l'activation de la voie des ERK (*extra cellular regulated kinases*) [22]. Enfin IRE1 interagit avec la protéine chaperon HSP90 qui se fixe sur son domaine cytosolique et en permet la stabilisation [23].

## IRE1, ATF6 et PERK

Des connexions directes entre les différents senseurs du stress UPR n'ont pas encore été établies, néanmoins il existe une coordination entre les différents axes de la réponse UPR. L'exemple le plus représentatif de cette coordination intervient au cours de l'activation de ATF6 qui conduit à la transcription du gène codant pour XBP1. Cet ARNm est alors épissé par IRE1. D'autre part, des travaux ont montré que les protéines ATF6 et XBP1 co-immunoprécipitent, ce qui suggère que ces deux facteurs de transcription peuvent former un hétérodimère *in vivo* [24]. De plus certains gènes induits par XBP1 régulent de façon négative l'activité de PERK [25]. Il en est de même pour la protéine adaptatrice NCK1 : non seulement celle-ci interagit avec IRE1, mais elle est impliquée dans l'atténuation de la voie PERK en favorisant la phosphorylation d'eIF2 $\alpha$  [26].



## Survie et apoptose

La réponse UPR dans laquelle intervient IRE1 est avant tout une réponse cytoprotective qui permet à la cellule de s'adapter à un stress protéotoxique. Néanmoins si ce stress devient trop sévère, la cellule ne peut pas y faire face et entre alors en apoptose. IRE1 intervient dans la régulation de cette balance entre cytoprotection et apoptose. En effet, bien que les voies de signalisation conduisant à ces deux phénotypes soient activées simul-

**Figure 3. Représentation schématique des voies de signalisation dépendantes de la protéine IRE1.** Les protéines mal conformées sont indiquées par des symboles jaunes dans la lumière du RE. Les protéines chaperons sont indiquées en bleu, les kinases en orange, les adaptateurs en rose, les facteurs de transcription en bordeaux, les molécules pro-apoptotiques en vert, les autres enzymes impliquées en brun (ligases) ou rouge (phosphatase). Deux axes de signalisation majeurs sont activés en aval de la protéine IRE1 (carrés gris clair : kinases et gris foncé : régulations post-transcriptionnelles comme l'épissage de XBP1 ou la dégradation d'ARN cibles, carré pointillé). Les gènes cibles activés dans le noyau en réponse à ces voies de signalisation sont indiqués dans les boîtes vertes (pro-survie) ou rouge (pro-apoptotiques).



tanément, le résultat final intègre la durée et l'intensité d'activation de chacune de ces voies de signalisation pour conduire à la mort ou à la survie de la cellule.

### Survie

L'autophagie, considérée comme un processus de survie, est induite par des agents qui perturbent directement l'homéostasie du RE [27]. IRE1, via l'induction de la voie IRE1/TRAF2/JNK, semble jouer un rôle crucial dans l'induction d'autophagosomes et favoriserait donc la survie cellulaire. JNK pourrait également induire une inhibition de la voie mTOR (*target of rapamycin*) qui, à l'inverse d'IRE1, inhibe la formation d'autophagosomes [28]. Néanmoins le rôle d'IRE1 dans l'autophagie n'est pas exclusif puisque dans certains cas particulier (polyglutamination), la voie PERK/eIF2 $\alpha$  peut également induire la formation d'autophagosomes [29]. L'épissage de XBP1 est un événement transitoire qui disparaît après approximativement 16h lors d'un stress du RE. Néanmoins si l'épissage de XBP1, et donc l'activation de la voie IRE1/XBP1, sont maintenus plus de 48h, le nombre de cellules apoptotiques diminue. Il semble donc que la voie IRE1/XBP1 joue un rôle dans le maintien de la survie cellulaire au cours du stress du RE [30].

### Apoptose

IRE1, via TRAF2, recrute et active la protéine ASK1 qui à son tour active JNK. Cela induit la mort cellulaire par apoptose [21]. De plus, TRAF2 une fois liée à IRE1 pourrait également interagir avec la procaspase 12. Cela permet l'homodimérisation et le clivage de cette procaspase dans des systèmes expérimentaux dans lesquels elle est activable. La caspase 12 active pourrait alors actionner une cascade protéolytique impliquant la caspase-9 et la caspase-3 [31]. Les protéines pro-apoptotiques BAX/BAK interagissent avec le domaine cytosolique d'IRE1. Cette interaction peut conduire à l'induction de l'apoptose et semble nécessaire à l'activité d'IRE1 [32]. Enfin, dans des cellules déficientes pour la protéine phosphatase PTP1B, l'épissage de XBP1 ainsi que la phosphorylation de JNK sont diminués. Ces cellules sont également plus résistantes à l'apoptose induite lors d'un stress du RE [33].

### Rôles physiologiques et physiopathologiques d'IRE1

Contrairement aux autres senseurs de la réponse UPR, IRE1 est le seul dont la délétion conduit à une létalité embryonnaire qui survient entre les stades E9,5 et E11,5 [21]. Il en est de même pour XBP1, le KO du gène *XBP-1* induit une létalité embryonnaire au stade E14.5 [34].

La voie IRE1/XBP1 représente donc un axe de signalisation essentiel au cours du développement. IRE1 intervient également dans de nombreux processus physiologiques en particulier dans les cellules ayant un besoin accru en production et sécrétion de protéines. C'est le cas des cellules acinaires pancréatiques qui sécrètent des enzymes digestives ou encore des cellules plasmocytaires qui sécrètent les immunoglobulines. En effet XBP1 (et par extension l'épissage de l'ARNm codant pour cette protéine par IRE1) joue un rôle prépondérant dans la synthèse d'immunoglobulines en induisant la différenciation des cellules plasmocytaires. L'inactivation d'XBP1 induit une inhibition de la biosynthèse lipidique. La taille du RE est alors peu développée ce qui entraîne une diminution de la production de protéines et de la quantité de protéines sécrétées et peut aboutir à la mort des cellules plasmocytaires [35].

L'axe de signalisation impliquant IRE1 et XBP1 intervient également dans la régulation de la lipogenèse dans le foie. L'inhibition de l'épissage de XBP1 ou de son expression induit une diminution de la synthèse de lipides au niveau hépatique ce qui conduit à la diminution des triglycérides, des acides gras libres et du cholestérol dans le sérum [36]. Si la protéine IRE1 intervient dans un certain nombre de processus physiologiques, elle jouerait également un rôle crucial dans de nombreuses pathologies. En effet des études ont montré que l'inhibition de la signalisation de la protéine IRE1 induisait une diminution de la croissance et de l'angiogenèse tumorales. IRE1 permettrait l'adaptation des cellules tumorales à leur environnement ischémique en induisant entre autres la production de facteurs pro-angiogéniques tel que le VEGF-A (*vascular endothelial growth factor*) [37]. Il en est de même pour XBP1, qui est également impliqué dans le développement tumoral [38, 39]. D'autre part, des mutations somatiques non silencieuses du gène *IRE1* sont fréquemment observées dans certains cancers humains et pourraient conduire à des gains ou pertes de fonctions [40]. IRE1 intervient également dans les processus de mort cellulaire au cours de maladies neurodégénératives. Ainsi, dans la maladie d'Alzheimer et plus particulièrement sa forme familiale (FAD), les produits de trois gènes ont été identifiés comme étant responsables de cette pathologie : l'*amyloid precursor protein* (APP), et les présénilines 1 et 2 (PS1 ; PS2), les mutations de la PS1 étant les plus fréquemment rencontrées chez les patients atteints d'une FAD [41]. De plus, des études *in vitro* ont mis en évidence que les cellules exprimant une forme mutée de PS1 sont plus sensibles aux stimulus apoptiques induits par le stress du RE. Cela serait dû à l'interaction directe entre la PS1 et IRE1. PS1 mutée inhiberait la phosphorylation d'IRE1 induite lors d'un stress du RE. Néanmoins, PS1 ne cible pas spécifiquement IRE1 puisqu'elle inhibe également l'activation des autres senseurs de l'UPR, ATF6 et PERK [41]. Enfin IRE1 a été identifiée comme jouant un rôle important dans les phénomènes d'insulino-résistances périphérique. En effet, le stress du RE et en particulier l'altération de l'axe de signalisation IRE1/XBP1, ont été corrélés à une signalisation déficiente du récepteur à l'insuline dans le foie [42]. D'autre part, les travaux de Lipson *et al.* ont mis en évidence que les cellules  $\beta$  pancréatiques soumises à une hyperglycémie chronique induisent un stress du RE et une augmentation de la phosphorylation d'IRE1. Cette augmentation a pour conséquence une inhibition de la synthèse/expression d'insuline [20, 42].

## Conclusion

IRE1 est une protéine hautement conservée au cours de l'évolution. IRE1 est activée lors d'un stress du RE et représente l'une des protéines clés de la réponse UPR. Tout comme les récepteurs à activité tyrosine kinase, IRE1 s'active par dimérisation ce qui induit son auto-transphosphorylation et son activité RNasique. IRE1 joue un rôle critique dans les processus d'apoptose et de survie au cours du stress du RE observés dans des conditions physiologiques ou physiopathologiques. L'identification des mécanismes de régulation naturels de cette protéine et des voies de signalisation issues de son activation représente par conséquent une voie de recherche à explorer. De plus, la modulation pharmacologique de l'activité biologique d'IRE1 pourrait alors constituer un nouveau type d'approche thérapeutique dans de nombreuses pathologies. ♦

### GLOSSAIRE

**APP** : Amyloid precursor protein  
**ASK1** : Apoptosis signal-regulating kinase 1  
**ATF6** : Activating transcription factor  
**CD59** : Protéine liée aux lipides membranaires, par une ancre GPI (glycophosphoinositol), qui empêche la liaison de complexes du complément à la membrane  
**DER1** : Degradation in endoplasmic reticulum protein 1  
**ERAD** : Endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD)  
**ERK** : Extracellular regulated kinases  
**ERN1** : Endoplasmic reticulum to nucleus signalling 1  
**ERO1** : Endoplasmic Reticulum Oxidoreductin 1-L  
**ERSE** : ER stress-response element  
**HRD1** : ERAD-associated E3 ubiquitin-protein ligase  
**HSP90** : Heat shock protein 90  
**INO1** : Inositol-1-phosphate synthase  
**IRE1** : Inositol requiring enzyme 1  
**JNK** : c-Jun N-terminal kinase  
**mTOR** : target of rapamycin  
**NCK1** : Non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein 1  
**PDI1** : Protein disulfure isomerase de 59 kDa  
**PTP1B** : A nontransmembrane tyrosine phosphatase localisée dans le RE  
**PERK** : PKR-related endoplasmic reticulum kinase  
**SAPK/JNK** : stress-activated protein kinase/c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase  
**SPARC** : Secreted protein, acidic, cysteine-rich (osteonectin)  
**TRAF2** : TNF-receptor associated factor  
**UPRE** : Unfolded protein response responsive elements  
**VEGF-A** : Vascular endothelial growth factor type A  
**XBPI** : X-box binding protein 1

## SUMMARY

### Endoplasmic reticulum stress: light my FIRE

Upon accumulation of misfolded proteins in the lumen of the endoplasmic reticulum (ER), a specific adaptive response, named the Unfolded Protein Response (UPR) is activated in order to protect cells from this stress. In metazoans, the UPR is mediated by three transmembrane ER resident proteins: PERK, ATF6 and IRE1. Among these, only IRE1 is found to be conserved from yeasts to mammals. IRE1 is a type I transmembrane protein which

bears two enzymatic activities serine/threonine kinase and endoribonuclease. Crystal structures of *S. cerevisiae* luminal and cytosolic domains allowed a better understanding of its activation mode. However, IRE1 regulatory mechanisms and IRE1-dependent signalling pathways still remain to be fully explored. This review will present current knowledge on IRE1 protein and focus on its roles in physiological and pathophysiological processes. ♦

## REMERCIEMENTS

*Ce travail a été réalisé avec le soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale, de l'Institut National du Cancer, d'un programme Avenir (Inserm) et d'un International Reintegration grant Marie Curie à E.C. M.B. est soutenue par une bourse de thèse du Conseil Régional d'Aquitaine.*

## RÉFÉRENCES

1. Nikawa J, Yamashita S. IRE1 encodes a putative protein kinase containing a membrane-spanning domain and is required for inositol phototrophy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Microbiol* 1992 ; 6 : 1441-6.
2. Credle JJ, Finer-Moore JS, Papa FR, et al. On the mechanism of sensing unfolded protein in the endoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 18773-84.
3. Bertolotti A, Zhang Y, Hendershot LM, et al. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. *Nat Cell Biol* 2000 ; 2 : 326-32.
4. Kimata Y, Oikawa D, Shimizu Y, et al. A role for BiP as an adjustor for the endoplasmic reticulum stress-sensing protein Ire1. *J Cell Biol* 2004 ; 167 : 445-56.
5. Lee KP, Dey M, Neculai D, et al. Structure of the dual enzyme Ire1 reveals the basis for catalysis and regulation in nonconventional RNA splicing. *Cell* 2008 ; 132 : 89-100.
6. Bork P, Sander C. A hybrid protein kinase-RNase in an interferon-induced pathway? *FEBS Lett* 1993 ; 334 : 149-52.
7. Zhou A, Nie H, Silverman RH. Analysis and origins of the human and mouse RNase L genes: mediators of interferon action. *Mamm Genome* 2000 ; 11 : 989-92.
8. Tirasophon W, Welihinda AA, Kaufman RJ. A stress response pathway from the endoplasmic reticulum to the nucleus requires a novel bifunctional protein kinase/endoribonuclease (Ire1p) in mammalian cells. *Genes Dev* 1998 ; 12 : 1812-24.
9. Urano F, Bertolotti A, Ron D. IRE1 and efferent signaling from the endoplasmic reticulum. *J Cell Sci* 2000 ; 113 : 3697-702.
10. Sidrauski C, Walter P. The transmembrane kinase Ire1p is a site-specific endonuclease that initiates mRNA splicing in the unfolded protein response. *Cell* 1997 ; 90 : 1031-9.
11. Schroder M, Clark R, Kaufman RJ. IRE1- and HAC1-independent transcriptional regulation in the unfolded protein response of yeast. *Mol Microbiol* 2003 ; 49 : 591-606.
12. Travers KJ, Patil CK, Wodicka L, et al. Functional and genomic analyses reveal an essential coordination between the unfolded protein response and ER-associated degradation. *Cell* 2000 ; 101 : 249-58.
13. Welihinda AA, Tirasophon W, Kaufman RJ. The transcriptional co-activator ADA5 is required for HAC1 mRNA processing in vivo. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 3377-81.
14. Welihinda AA, Tirasophon W, Green SR, Kaufman RJ. Protein serine/threonine phosphatase Ptc2p negatively regulates the unfolded-protein response by phosphorylating Ire1p kinase. *Mol Cell Biol* 1998 ; 18 : 1967-77.
15. Guo J, Polymentis M. Dcr2 targets Ire1 and downregulates the unfolded protein response in *Saccharomyces cerevisiae*. *EMBO Rep* 2006 ; 7 : 1124-7.
16. Calton M, Zeng H, Urano F, et al. IRE1 couples endoplasmic reticulum load to secretory capacity by processing the XBP-1 mRNA. *Nature* 2002 ; 415 : 92-6.
17. Harding HP, Lackey JG, Hsu HC, et al. An intact unfolded protein response in Trp1 knockout mice reveals phylogenetic divergence in pathways for RNA ligation. *RNA* 2008 ; 14 : 225-32.

18. Yoshida H, Oku M, Suzuki M, Mori K. pXBP1(U) encoded in XBP1 pre-mRNA negatively regulates unfolded protein response activator pXBP1(S) in mammalian ER stress response. *J Cell Biol* 2006 ; 172 : 565-75.
19. Hollien J, Weissman JS. Decay of endoplasmic reticulum-localized mRNAs during the unfolded protein response. *Science* 2006 ; 313 : 104-7.
20. Lipson KL, Ghosh R, Urano F. The role of IRE1alpha in the degradation of insulin mRNA in pancreatic beta-cells. *PLoS ONE* 2008 ; 3 : e1648.
21. Urano F, Wang X, Bertolotti A, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science* 2000 ; 287 : 664-6.
22. Nguyen DT, Kebache S, Fazel A, et al. Nck-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase-1 and regulation of cell survival during endoplasmic reticulum stress. *Mol Biol Cell* 2004 ; 15 : 4248-60.
23. Marcu MG, Doyle M, Bertolotti A, et al. Heat shock protein 90 modulates the unfolded protein response by stabilizing IRE1alpha. *Mol Cell Biol* 2002 ; 22 : 8506-13.
24. Yamamoto K, Sato T, Matsui T, et al. Transcriptional induction of mammalian ER quality control proteins is mediated by single or combined action of ATF6alpha and XBP1. *Dev Cell* 2007 ; 13 : 365-76.
25. Yan W, Frank CL, Korh MJ, et al. Control of PERK eIF2alpha kinase activity by the endoplasmic reticulum stress-induced molecular chaperone P58IPK. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 15920-5.
26. Kebache S, Cardin E, Nguyen DT, et al. Nck-1 antagonizes the endoplasmic reticulum stress-induced inhibition of translation. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 9662-71.
27. Ding WX, Yin XM. Sorting, recognition and activation of the misfolded protein degradation pathways through macroautophagy and the proteasome. *Autophagy* 2008 ; 4 : 141-50.
28. Ding WX, Ni HM, Gao W, et al. Linking of autophagy to ubiquitin-proteasome system is important for the regulation of endoplasmic reticulum stress and cell viability. *Am J Pathol* 2007 ; 171 : 513-24.
29. Kourouk Y, Fujita E, Tanida I, et al. ER stress (PERK/eIF2alpha phosphorylation) mediates the polyglutamine-induced LC3 conversion, an essential step for autophagy formation. *Cell Death Differ* 2007 ; 14 : 230-9.
30. Lin JH, Li H, Yasumura D, et al. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. *Science* 2007 ; 318 : 944-9.
31. Yoneda T, Imaizumi K, Oono K, et al. Activation of caspase-12, an endoplasmic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2-dependent mechanism in response to the ER stress. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 13935-40.
32. Hetz C, Bernasconi P, Fisher J, et al. Proapoptotic BAX and BAK modulate the unfolded protein response by a direct interaction with IRE1alpha. *Science* 2006 ; 312 : 572-6.
33. Gu F, Nguyen DT, Stubble M, et al. Protein-tyrosine phosphatase 1B potentiates IRE1 signaling during endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 49689-93.
34. Masaki T, Yoshida M, Noguchi S. Targeted disruption of CRE-binding factor TREB5 gene leads to cellular necrosis in cardiac myocytes at the embryonic stage. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 261 : 350-6.
35. Iwakoshi NN, Lee AH, Vallabhajosyula P, et al. Plasma cell differentiation and the unfolded protein response intersect at the transcription factor XBP-1. *Nat Immunol* 2003 ; 4 : 321-9.
36. Lee AH, Scapa EF, Cohen DE, Glimcher LH. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1. *Science* 2008 ; 320 : 1492-6.
37. Drogat B, Auguste P, Nguyen DT, et al. IRE1 signaling is essential for ischemia-induced vascular endothelial growth factor-A expression and contributes to angiogenesis and tumor growth in vivo. *Cancer Res* 2007 ; 67 : 6700-7.
38. Romero-Ramirez L, Cao H, Nelson D, et al. XBP1 is essential for survival under hypoxic conditions and is required for tumor growth. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 5943-7.
39. Carrasco DR, Sukhdeo K, Protopopova M, et al. The differentiation and stress response factor XBP-1 drives multiple myeloma pathogenesis. *Cancer Cell* 2007 ; 11 : 349-60.
40. Greenman C, Stephens P, Smith R, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007 ; 446 : 153-8.
41. Katayama T, Imaizumi K, Manabe T, et al. Induction of neuronal death by ER stress in Alzheimer's disease. *J Chem Neuroanat* 2004 ; 28 : 67-78.
42. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004 ; 306 : 457-61.
43. Lipson KL, Fonseca SG, Ishigaki S, et al. Regulation of insulin biosynthesis in pancreatic beta cells by an endoplasmic reticulum-resident protein kinase IRE1. *Cell Metab* 2006 ; 4 : 245-54.
44. Foufelle F, Ferré P. La réponse UPR : son rôle physiologique et physiopathologique. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 291-6.
45. Barouki R. Stress oxydant et vieillissement. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 266-72.
46. Bisbal C, Salehzada T, La RNase L, un acteur essentiel de la réponse cellulaire antivirale. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 859-64.

TIRÉS À PART

E. Chevet

## DEUX OUVRAGES INDISPENSABLES DE LA NOUVELLE COLLECTION PHARE :

La collection « *l'Essentiel de l'imagerie Médicale* » englobe tous les diagnostics les plus importants de chaque spécialité clinique. Les différents volumes de la collection correspondent soit à une région anatomique, soit à une discipline médicale spécifique.

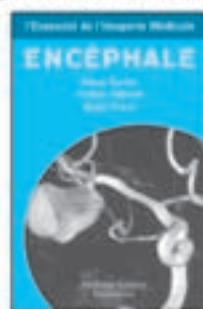


25 février 2009  
320 pages  
260 illustrations  
Prix public TTC : 39 €

### L'Essentiel de l'imagerie Médicale : CŒUR

Par Claus D. CLAUSSEN

Un livre pratique et très complet qui traite successivement des cardiopathies ischémiques, de l'insuffisance cardiaque, des valvulopathies, des myocardiopathies, des cardiopathies hypertensives, des tumeurs, des cardiopathies congénitales, des maladies des gros vaisseaux, des traumatismes thoraciques.



25 février 2009  
320 pages  
348 illustrations  
Prix public TTC : 39 €

### L'Essentiel de l'imagerie Médicale : ENCÉPHALE

Par Klaus SARTOR

Cet ouvrage, très exhaustif, expose toutes les pathologies observées en pratique clinique : Traumatismes crâniens, pathologies inflammatoires, malformations vasculaires, accidents vasculaires cérébraux, pathologie tumorale, méningée, leuco-encéphalite, malformations congénitales, études post-opératoires, artefacts en IRM.

En vente chez votre librairie spécialisée, par correspondance ou sur notre site [www.medecine.flammarion.com](http://www.medecine.flammarion.com)

Bon de commande à retourner complété à : FLAMMARION Médecine-Sciences - 87, quai Panhard et Levasseur - 75647 Paris cedex 13

L'Essentiel de l'imagerie Médicale : CŒUR : 39 € TTC	Quantité
+ 5 € de participation aux frais de port par ouvrage soit 44 €	
L'Essentiel de l'imagerie Médicale : ENCÉPHALE : 39 € TTC	
+ 5 € de participation aux frais de port par ouvrage soit 44 €	

(France métropolitaine uniquement. Autres nous consulter)  
Je joins mon règlement à la commande : Montant total de : \_\_\_\_\_  
Chèque bancaire ou postal payable en France à l'ordre de Flammarion SA (Une facture acquittée sera jointe au colis)

Carte bancaire n° :  Date d'expiration :  Les 3 derniers chiffres situés au dos de votre carte bancaire :

Nom / Prénom : \_\_\_\_\_ Fonction / spécialité : \_\_\_\_\_ Adresse : \_\_\_\_\_

Tel : \_\_\_\_\_ Email : \_\_\_\_\_ Code postal : \_\_\_\_\_ Ville : \_\_\_\_\_

Date et signature obligatoire : \_\_\_\_\_  
Ces renseignements pourront figurer sur un fichier informatique. Conformément à la loi Informatique & Libertés du 6 janvier 1978, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant.