

■■■■ **ERK participe au contrôle de la désensibilisation des récepteurs à 7 domaines transmembranaires.**

Une des caractéristiques des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux grandes protéines G hétérotrimériques est de se désensibiliser rapidement lors de l'occupation du récepteur par son agoniste. Les grandes étapes moléculaires de cette désensibilisation ont été mises en évidence au cours des 10 dernières années, en particulier grâce aux travaux du groupe de Robert Lefkowitz qui décrit aujourd'hui une étape supplémentaire de ce processus [1]. Sur la base des connaissances actuelles, l'occupation du récepteur membranaire induit un changement conformationnel de sa partie intracytoplasmique, permettant sa phosphorylation par une kinase appelée GRK (pour *G-protein-coupled receptor kinase*). On connaît aujourd'hui six de ces kinases. Le récepteur phosphorylé lie la β -arrestine 1 ou 2, qui inhibe l'activation des protéines G et recrute la tyrosine kinase Src (*m/s 1999, n° 5, p. 741*). Il s'ensuit une internalisation du récepteur relayée par des vésicules recouvertes de clathrine. Le système modèle pour ces études est celui du récepteur β -adrénergique de type 2 (β 2AR), associé à une stimulation de l'adénylate cyclase et donc à une augmentation des concentrations intracellulaires d'AMPcyclique. L'activation de la MAP-kinase ERK en réponse à une stimulation β 2AR nécessite le recrutement de Src et l'engagement du récepteur au niveau des vésicules enrobées de clathrine. Il existe un grand nombre de mécanismes de régulation des GRK, dont les sous-unités $\beta\gamma$ des protéines G, des lipides membranaires, l'actine et des protéines liant le calcium comme la calmoduline. Chaque GRK semble d'ailleurs modulée de façon spécifique. C'est ce qui est montré aujourd'hui pour GRK2, dont la sérine 670 est phosphorylée par ERK. Il en résulte une diminution de l'activité de l'enzyme, et donc une boucle de rétrocontrôle négatif sur l'activation de la MAP-

kinase. De façon intéressante, le même groupe a montré récemment que la β -arrestine 1 est également phosphorylée par ERK [2]. Cette phosphorylation inhibe la capacité de la protéine de lier la clathrine, une interaction démontrée nécessaire à l'activation secondaire d'ERK. La kinase inhibe donc par un double mécanisme la désensibilisation du récepteur β 2AR et sa propre activation par cette voie. On sait que l'occupation du récepteur par l'agoniste stimule la déphosphorylation de la β -arrestine. Reste à savoir comment.

[1. Pitcher J, *et al. J Biol Chem* 1999; 274: 34531-4.]

[2. Lin FT, *et al. J Biol Chem* 1999; 274: 15971-4.]

■■■■ **KLAKLAK...** Un travail de collaboration au sein de l'Institut californien Burnheim a mis en évidence l'effet d'un peptide proapoptotique capable de reconnaître le système cellulaire endothélial [1]. L'astuce a consisté pour les auteurs à fusionner deux peptides: l'un, caractérisé lors d'un précédent ciblage [2], reconnaît les intégrines à la surface des cellules endothéliales avant d'être internalisé; l'autre, formé par le dimère de la séquence KLAKLAK, est dérivé de peptides antibiotiques doués de la capacité de détruire les membranes procaryotiques et donc mitochondriales [3]. La spécificité endothéliale de ce nouveau peptide a été confirmée *in vitro* dans des cultures de cellules humaines, de même que son efficacité et sa spécificité d'action sur les caspases mitochondriales. Il existe une certaine spécificité de cible puisque seules les cellules endothéliales en phase mitotique réagissaient par une forte apoptose. L'intérêt potentiel d'un tel peptide est démontré de façon encore plus spectaculaire chez l'animal. En effet, en réponse à l'admini-

nistration de ce peptide, la néovascularisation qui se développe après l'injection de cellules tumorales est considérablement réduite et la survie de l'animal significativement accrue. Il semble donc que de tels peptides possèdent une réelle spécificité d'action sur le système endothélial, du moins en phase proliférative, sélectivité qui pourrait être précieuse lors d'une utilisation thérapeutique dans des tumeurs vascularisées.

[1. Ellerby HM, *et al. Nat Med* 1999; 9: 1032-8.]

[2. Arap W, *et al. Science* 1998; 279: 377-80.]

[3. Javadpour MM, *et al. J Med Chem* 1996; 39: 3107-13.]

