

seulement de l'activité CREB subsistent. A noter aussi que l'activité CREM est augmentée, peut-être de manière compensatoire [8]. Il s'agit là de réserves importantes, mais qui n'enlèvent pas sa valeur à la conclusion que la protéine CREB joue un rôle-clé dans la mise en place et le maintien du syndrome physique de manque après administration de morphine. Il faut rappeler à ce propos que CREB joue aussi un rôle majeur dans un autre type d'adaptation neuronale, la consolidation de la mémoire à long terme, chez les invertébrés comme chez les mammifères (*m/s n° 5, vol. 8, p. 491; n° 8, vol. 11, p. 1175*) [9, 10].

J.H.

1. Sharma SK, Klee WA, Nirenberg M. Dual regulation of adenylate cyclase accounts for narcotic dependence and tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3092-6.
2. Noël F, Iourgenko V, Pouille Y, Hanoune J. Approches moléculaires de l'action des opiacés. *médecine/sciences* 1994; 10: 116-26.
3. Avidor-Reiss T, Bayevitch M, Levy R, Mathus-Leibovitch N, Nevo I, Vogel Z. Adenylyl cyclase supersensitization in μ -opioid receptor-transfected chine hamster ovary cells following chronic opioid treatment. *J Biol Chem* 1995; 270: 29732-8.
4. Hanoune J. Les adénylyl cyclases des mammifères. *médecine/sciences* 1994; 10: 444-7.
5. Matsuoka I, Maldonado R, Defer N, Noël F, Hanoune J, Roques BP. Chronic morphine administration causes region-specific increase of brain type VIII adenylyl cyclase mRNA. *European J Pharmacol* 1994; 268: 215-21.
6. Maldonado R, Blendy JA, Tzavara E, Gass P, Roques BP, Hanoune J, Schütz G. Reduction of morphine abstinence in mice with a mutation in the gene encoding CREB. *Science* 1996; 273: 657-9.
7. Blendy JA, Kaestner KH, Schmid W, Gass P, Schütz G. Targeting of the CREB gene leads to up-regulation of a novel CREB mRNA isoform. *EMBO J* 1996; 15: 1098-106.
8. Hummler E, Cole TJ, Blendy JA, Ganss R, Aguzzi A, Schmid W, Beermann F, Schütz G. Targeted mutation of the CREB gene: compensation within the CREB/ATF family of transcription factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5647-51.
9. Frank DA, Greenberg ME. CREB: a mediator of long-term memory from mollusks to mammals. *Cell* 1994; 79: 5-8.
10. Peschanski M. La transgénèse à la découverte des mécanismes de la mémoire. *médecine/sciences* 1992; 8: 870-1.

■■■■ **Connexion entre la voie des MAP kinases et la régulation transcriptionnelle par l'AMP cyclique.**

La voie principale de transmission du signal issue des facteurs de croissance passe par les petites protéines G p21^{Ras}, Raf, MEK et MAPK [1]. La MAP kinase activée phosphoryle des protéines kinases activées sur la protéine ribosomique S6, la p90^{rsk}, l'activant à son tour. Ces deux kinases sont alors transférées dans le noyau. La MAP kinase phosphoryle le facteur TCF/Elk-1, un partenaire de SRF (*serum response factor*) qui intervient dans la stimulation transcriptionnelle de gènes appelés « à réponse ultraprécoce » dont l'archétype est le gène c-fos. Ce gène, essentiel aux événements ultérieurs associés à la prolifération cellulaire et à la réponse inflammatoire, est également stimulé par l'AMP cyclique car son promoteur contient un site de fixation pour le facteur CREBP (*cyclic AMP response element-binding factor*). Cependant, le mécanisme activant CREBP en réponse à un facteur de croissance n'était pas connu. Xing *et al.* (Boston, MA, Baltimore, MD, USA) répondent à cette question dans un récent article de *Science*. Ils montrent en effet que p90^{rsk} est en réalité une CREB-kinase, capable de phosphoryler CREB sur la sérine 133, qui est également la cible de la PKA (protéine kinase activée par l'AMP cyclique) [2]. Cependant, l'article publié simultanément par Nakajima *et al.* du laboratoire de Marc Montminy (Harvard Medical

School, Boston, MA, USA) dans la revue *Cell* amène à se demander si cette phosphorylation de CREB par p90^{rsk} peut réellement activer des gènes sensibles à l'AMP cyclique [3]. En effet, ces auteurs notent que p90^{rsk} activé par l'insuline ou le NGF (*nerve growth factor*), via la voie Ras et les MAP-kinases, forme un complexe avec CBP (*CREB binding protein, m/s n° 10, vol 12, p. 1113*) en interagissant avec elle au niveau de son site de liaison au produit de l'oncogène adénoviral E1A. Or, les actions de E1A et de p90^{rsk} complexés à CBP sont identiques: au lieu de l'activer, ils inhibent la réponse à l'AMP cyclique, probablement en empêchant l'interaction de CREB avec CBP, indispensable à l'activation transcriptionnelle. Les auteurs démontrent également que la formation du complexe CBP/p90^{rsk} est indispensable aux effets différenciateurs du NGF sur des cellules PC12, et suggèrent que ce mécanisme pourrait expliquer en partie l'antagonisme entre l'insuline et les hormones stimulant la synthèse d'AMP cyclique sur la transcription des gènes du métabolisme, tel celui de la phosphoenolpyruvate carboxykinase, codant pour une enzyme de la gluconéogenèse.

- [1. Kahn A. *médecine/sciences* 1992; 8: 1097-9.]
- [2. Xing J, *et al. Science* 1996; 273: 959-63.]
- [3. Nakajima T, *et al. Cell* 1996; 86: 465-74.]