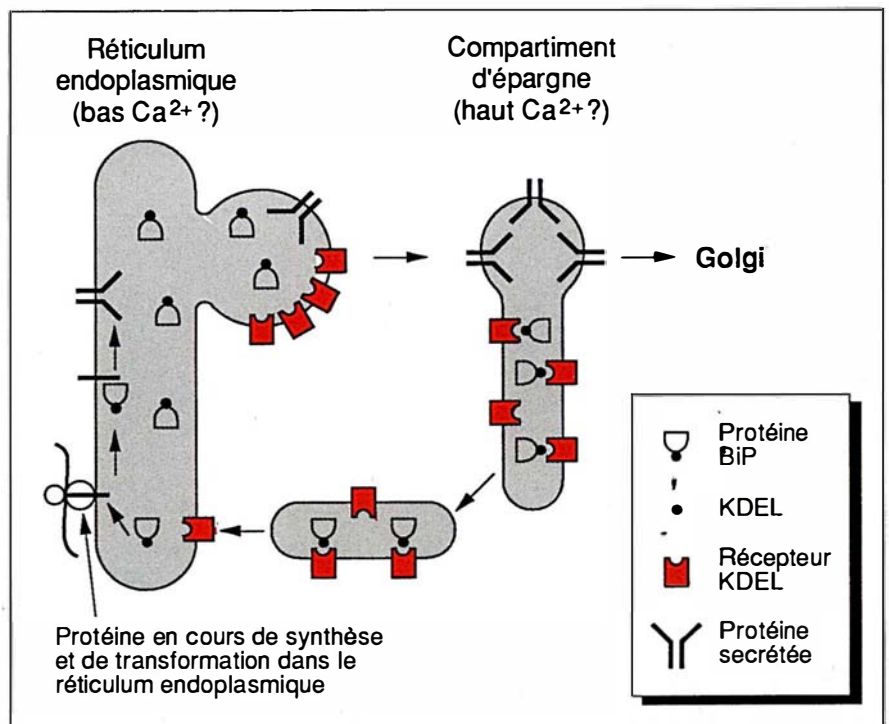


## **L**e récepteur des protéines résidentes du réticulum endoplasmique

Après qu'elles ont traversé la membrane du réticulum endoplasmique grâce au système du peptide signal, de la SRP (*signal recognition particle*) et du récepteur de la particule SRP (aussi appelé *docking protein*) (*m/s n° 6, vol. 2, p. 341*), la majorité des protéines synthétisées par des ribosomes liés est exportée vers la membrane cellulaire où elle est sécrétée. Certaines protéines, cependant, résident à demeure dans le réticulum endoplasmique, où elles jouent, notamment, un rôle dans la trans-conformation des chaînes peptidiques nouvellement synthétisées (repliement et oligomérisation, par exemple). La BiP (*heaving chain binding protein*) et la PDI (protéine disulphide isomérase) sont des exemples de ces molécules demeurant dans les vésicules du réticulum endoplasmique. Le tri entre les protéines exportées et les protéines résidentes semble dépendre d'une séquence très hautement conservée, KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu), localisée à l'extrémité carboxyterminale de ces dernières. Cette séquence KDEL se fixe à un récepteur qui, jusqu'à très récemment, était demeuré assez élfusif. Le récepteur en question vient maintenant d'être caractérisé biochimiquement par des chercheurs du laboratoire EMBO de Heidelberg (RFA) grâce à l'élégante utilisation d'anticorps anti-idiotypes. Des anticorps de première génération ont été développés contre la structure KDEL. Des anti-idiotypes ont ensuite été produits contre les anti-KDEL : ces anticorps de deuxième génération ont, avec le peptide KDEL, la propriété commune d'être reconnus par les anti-KDEL ; ils possèdent donc un motif dont la forme globale mime celle de KDEL. Les anti-idiotypes reconnaissent une protéine de 72 kDa qui, à haute concentration en calcium, fixe le motif KDEL [1]. Le récepteur

KDEL semble présent à la fois dans le réticulum endoplasmique et dans des vésicules et tubules situés à proximité et constituant un compartiment de sauvegarde (ou épargne) des molécules résidentes. Il est probable qu'à relativement basse concentration en calcium, ces dernières sont solubles et peuvent accompagner les protéines exportées dans les vésicules de tran-

sit vers d'autres structures, particulièrement le Golgi. L'existence, dans ce compartiment, d'une concentration calcique plus élevée induirait la fixation des protéines possédant le peptide KDEL au récepteur qui serait alors recyclée dans le réticulum endoplasmique [1, 2] (*figure 1*). Il faut noter que la densité des récepteurs est faible alors que les protéines rési-



**Figure 1. Recyclage des protéines résidentes du réticulum endoplasmique.** Dans le réticulum endoplasmique, la protéine BiP participe à l'acquisition, par des protéines sécrétées nouvellement synthétisées, d'une conformation correcte (à gauche). Puis, cette protéine quitte le réticulum dans des vésicules en transit vers le Golgi ; elle est accompagnée passivement d'une petite quantité de protéine BiP. La concentration calcique étant peut-être plus élevée dans ce compartiment d'épargne que dans le réticulum endoplasmique, BiP se fixe par son motif KDEL au récepteur spécifique ; le complexe BiP/récepteur est alors recyclé par fusion d'une partie de la vésicule du compartiment d'épargne avec le réticulum endoplasmique. D'après [2].

dententes sont très abondantes, ce qui suggère que peu de protéine à KDEL échappe en fait au réticulum endoplasmique et doit être recyclée avec le récepteur. Peut-être ces protéines résidentes forment-elles en réalité un réseau lâche évitant le départ en masse de molécules accompagnant passivement les protéines exportées en transit vers le Golgi.

L. Buonocore et J. K. Rose, de Yale (CT, USA), viennent de mettre à profit la propriété de la séquence KDEL pour démontrer le rôle de la protéine CD4 dans le transport de la glycoprotéine gp120 à la membrane plasmique de lymphocytes T infectés par HIV-1. Des lymphocytes ont été transfectés avec une construction dirigeant la synthèse d'une forme soluble de CD4 à laquelle a été ajouté le peptide KDEL : cette forme modifiée de CD4 est alors séquestrée dans le réticulum endoplasmique, fixant la gp120 virale et empêchant son exportation vers la membrane. De ce fait, la formation de syncytia entre cellules, liée à la présence de gp120 à leur surface, est inhibée et les effets cytopathiques de l'infection virale atténués [3]. Cette approche, du type de ce que Baltimore dénomme une « immunisation intracellulaire », nécessiterait une greffe de moelle avec des cellules génétiquement recombinées, sans certitude que, *in vivo*, cela stopperait bien la progression de la maladie. Elle n'a donc probablement pas un grand avenir dans le traitement du SIDA. Une telle expérience est cependant un très bon exemple de la réalité du système de rétention des protéines résidentes du réticulum endoplasmique et de la faisabilité d'une stratégie consistant à modifier des cellules pour les rendre entièrement ou partiellement résistantes à une infection virale.

A. K.

1. Vaux D, Tooze J, Fuller S. Identification by anti-idiotypic antibodies of an intracellular membrane protein that recognizes a mammalian endoplasmic reticulum retention signal. *Nature* 1990 ; 345 : 465-502.

2. Kelly RB. Cell biology : tracking an elusive receptor. *Nature* 1990 ; 345 : 480-1.

3. Buonocore L, Rose JK. Prevention of HIV-1 glycoprotein transport by soluble CD4 retained in the endoplasmic reticulum. *Nature* 1990 ; 345 : 625-8.

## Contrôle de l'activité de la protéine p21<sup>ras</sup> et de son homologue chez la levure

L'oncogène *c-ras* des mammifères est une G-protéine dont on ignore encore le rôle exact, si ce n'est qu'il est probablement lié au contrôle du cycle mitotique. Chez la levure, en revanche, on sait que le produit du gène *RAS* est couplé à l'activation de l'adénylate cyclase survenant lorsque l'organisme est cultivé en présence de glucose (figure 1). Fonctionnellement, les protéines p21<sup>ras</sup> des mammifères

et RAS de levure sont interchangeables (*m/s* n° 4, vol. 1, p. 218).

Comme toutes les G-protéines, p21<sup>ras</sup> et RAS existent sous une forme liée au GDP, inactive, et une forme liée au GTP, active. Les mutations qui « activent » le potentiel oncogénique de p21<sup>ras</sup>, par exemple celles du codon 12 ou du codon 61, sont associées à l'inhibition de l'activité GTPasique de la protéine qui reste

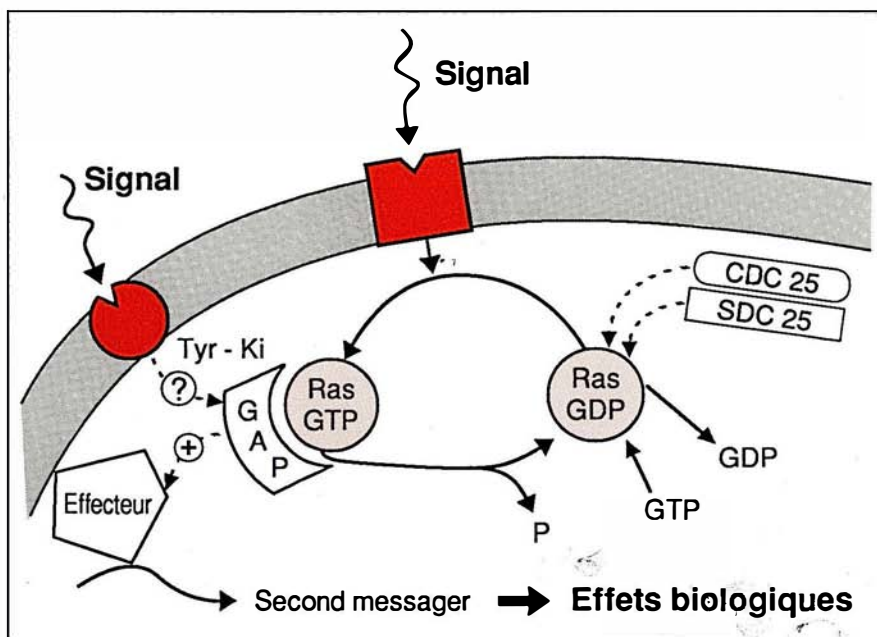


Figure 1. Régulation hypothétique des protéines Ras. Sous l'action d'un signal (glucose chez la levure, signal mitogène chez les mammifères), la protéine Ras GDP, inactive, est transformée en Ras GTP, active. Cette réaction nécessite la présence de protéines de libération du GDP, codées par les gènes CDC 25 et SDC 25. La protéine GAP forme un complexe avec Ras GTP dont elle stimule l'activité GTPasique. On ne sait pas si l'activation du système effecteur générateur de seconds messagers est le fait de Ras GTP, de GAP activée... ou du complexe Ras GTP/GAP. Quoi qu'il en soit, le système est normalement, ensuite, désactivé grâce à l'hydrolyse du GTP en GDP. L'activité de GAP pourrait être contrôlée par des tyrosines kinases, par exemple liées à des récepteurs de facteur de croissance.