

**Signal,
métabolisme
et
cycle cellulaire**

**Les kinases
couplées aux protéines G :
désensibilisation des récepteurs
b-adrénergiques et régulation
de l'activité cardiaque**

Les récepteurs couplés aux protéines G sont contrôlés par différents mécanismes, qui permettent à leur expression et à leur activité une meilleure adaptation à un environnement en perpétuelle modification. La régulation de l'abondance des récepteurs s'opère sur une durée de plusieurs minutes à quelques heures et implique des phénomènes transcriptionnels, traductionnels, ainsi que la stabilité des messagers et des protéines [1]. En revanche, le contrôle direct de l'activité des récepteurs s'effectue en quelques secondes, principalement dans le sens de l'inactivation, et est la conséquence d'une modification covalente par phosphorylation. Une fois phosphorylés, les récepteurs sont désensibilisés, séquestrés, internalisés pour être dégradés ou recyclés vers la membrane. On peut différencier les phosphorylations homologues et hétérologues, dont la mise en jeu et les conséquences homéostatiques sont clairement différentes.

La phosphorylation hétérologue est effectuée par des enzymes dont les prototypes sont la protéine kinase A (PKA, activée par l'AMPc) et la protéine kinase C (PKC, activée par le calcium). Ces mécanismes ont été principalement étudiés en prenant pour modèle le récepteur b2-adrénergique [1, 2]. Ce récepteur contient deux sites consensus de phosphorylation par les kinases PKA et PKC, et sa phosphorylation peut intervenir, par exemple, après élévation de la concentration intracellulaire d'AMPc en réponse à l'activation de récepteurs couplés à des protéines Gs. La désensibilisation qui en résulte est qualifiée d'hétérologue, parce que le récepteur est phosphorylé indépendamment de son occupation par un ligand. A l'opposé, la désensibilisation homologue d'un récepteur couplé aux protéines G n'intervient qu'après activation spécifique de ce récepteur par un agoniste et sa phosphorylation par une kinase de la famille des

G-protein-coupled receptor kinases (GRK) (*m/s* n° 12, vol. 13, p. 1461). La partie cytoplasmique carboxy-terminale du récepteur b2-adrénergique contient 11 sérines et thréonines, sites potentiels pour la phosphorylation par ces kinases. La famille des GRK contient six membres, dont les prototypes sont la rhodopsine kinase (GRK1) et la *b-adrénergic receptor kinase-type1* (bARK-1, GRK-2) [3]. bARK-1 est une enzyme cytosolique, dont l'ancrage membranaire se fait par interaction spécifique avec les sous-unités b γ des protéines G (la sous-unité g étant elle-même associée à la membrane par isoprénylation) [4]. C'est seulement lorsque le récepteur b-adrénergique est activé par son ligand qu'il devient substrat pour bARK-1. Celle-ci peut alors le phosphoryler, et former avec lui un complexe (figure 1). Ce complexe est à son tour reconnu par une autre protéine cytosolique, la b-arrestine [5]. L'ensemble récepteur-bARK1-b-arrestine devient incapable de se lier

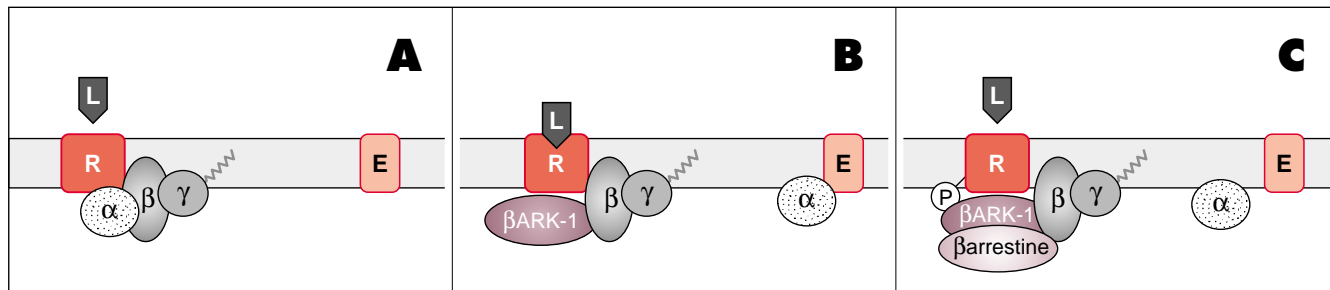


Figure 1. **Mode de fonctionnement de bARK-1.** A. À l'équilibre, le récepteur membranaire de la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires (R) est associé à une protéine G trimérique ($\alpha\beta\gamma$). B. Après activation du récepteur par son ligand endogène (L), ou par un agoniste, la sous-unité α de la protéine G se dissocie, et va activer un effecteur (E). Sous sa forme activée, le récepteur devient alors un substrat pour bARK-1 qui est liée à la membrane par interaction avec les sous-unités $\beta\gamma$ de la protéine G. C. La b-arrestine vient se lier sur le complexe récepteur phosphorylé/bARK-1/ $\beta\gamma$, qui est ainsi stabilisé. Ce complexe ne peut plus lier la sous-unité α de la protéine G, si bien que le récepteur ayant une faible affinité pour son ligand devient non fonctionnel.

à la sous-unité a des protéines G, ce qui diminue de manière importante l'affinité des ligands pour le récepteur. Le retour à un état de forte affinité ne se fera qu'après l'action de phosphatases pour déphosphoryler le récepteur et permettre à nouveau son interaction avec la sous-unité a de la protéine G. La désensibilisation homologue constitue le moyen le plus rapide (quelques secondes) et probablement le plus efficace pour régler l'activité des récepteurs couplés aux protéines G.

bARK-1 est exprimée en périphérie mais aussi dans le système nerveux central au niveau des synapses, des terminaisons axoniques et des boutons dendritiques, avoisinant les récepteurs couplés aux protéines G sur lesquels elle agit [6, 7]. En dehors de l'étude de sa distribution, peu d'informations sont disponibles quant au rôle de bARK-1 *in vivo* par manque d'agents pharmacologiques spécifiques, en particulier des inhibiteurs sélectifs. C'est dans ce contexte que la manipulation de l'expression des récepteurs b-adrénergiques et de leurs kinases *in vivo* par les techniques de transgénèse s'est présentée comme une alternative nécessaire à la pharmacologie classique.

Inactivation de bARK-1 après délétion du gène par recombinaison homologue

Pour inactiver le gène codant pour bARK-1, nous avons remplacé 4 exons, comprenant une portion du domaine catalytique, par le gène de la résistance à la néomycine. L'absence d'homozygotes dans la descendance issue de croisements d'hétérozygotes a suggéré une létalité embryonnaire [8]. Ce résultat surprenant démontre pour la première fois que bARK-1 est une kinase indispensable dont l'absence ne peut être compensée ni par les cinq autres GRK, ni par des mécanismes adaptatifs. Des études *in vitro* effectuées par plusieurs équipes avaient laissé penser que les GRK étaient capables de phosphoryler plusieurs récepteurs couplés aux protéines G, et ne seraient donc pas spécifiques d'un type donné de récepteur. Les seules

indications quant à la spécificité éventuelle de ces GRK sont issues des études d'hybridation *in situ* avec des sondes correspondant à l'ARNm de bARK-1 ou de bARK-2 qui ont montré que les deux kinases ont des distributions comparables à quelques rares exceptions près ; c'est le cas, par exemple, de la substance noire où seule bARK-2 est exprimée [6, 7]. Ces observations avaient suggéré que la spécificité des GRK pour un récepteur donné était liée à leur distribution régionale ou cellulaire, et non pas à une spécificité de substrat. Un autre élément renforçant l'hypothèse d'une absence de redondance est que des extraits d'embryons bARK-1^{-/-} sont dépourvus de toute activité kinase sur les récepteurs b-adrénergiques [8]. Ce résultat montre donc que bARK-1 est la kinase majeure active sur ces récepteurs parmi les six kinases qui composent la famille des GRK, du moins durant le développement embryonnaire, et qu'aucune autre kinase ne compense le manque de bARK-1 par une augmentation de son activité.

Les embryons homozygotes bARK-1^{-/-} sont de petite taille avec un développement retardé d'environ 24 heures au 14^e jour de gestation. Ils ont une apparence plus pâle que leurs homologues « sauvages » bien que leur foie soit d'aspect normal, ce qui suggère plutôt un déficit de l'activité cardiaque qu'une déficience hématopoïétique [8]. La létalité précoce des embryons homozygotes nous a conduits à inspecter l'état des organes principaux indispensables au développement embryonnaire. Parmi ces organes, le cœur nous a semblé être une cible de choix pour plusieurs raisons. En effet, les rares informations concernant la fonction physiologique de bARK-1 proviennent des études cliniques et expérimentales des fonctions cardiaques réglées par les récepteurs b-adrénergiques et, par voie de conséquence, par bARK-1. Ces récepteurs sont présents au niveau du sarcolemme et jouent un rôle primordial dans le contrôle de la force et de la fréquence de la contraction cardiaque en réponse à la neurotransmission noradrénergique sympathique ainsi qu'à l'adrénaline provenant de la

médullo-surrénale [9, 10]. Alors que l'activation des récepteurs b-adrénergiques augmente la contractilité cardiaque, leur désensibilisation a des implications cliniques majeures puisqu'elle semble être sous-jacente à la défaillance cardiaque. Deux observations principales font proposer que bARK-1 module la fonction cardiaque : (1) les niveaux cardiaques de bARK-1 sont élevés chez les malades atteints de défaillance cardiaque chronique, ce qui contribue probablement à la désensibilisation du faible nombre de récepteurs b-adrénergiques restants et, par conséquent, à leur inactivation et à la baisse de la force de contraction [11] ; (2) à l'inverse, le traitement par des antagonistes b-adrénergiques des patients souffrant de défaillance cardiaque entraîne une amélioration des fonctions cardiaques couplée à une baisse de concentration de bARK-1 [12]. Cette baisse de bARK-1 est probablement à l'origine de l'efficacité paradoxale des antagonistes dans le traitement de la défaillance cardiaque, alors que les agonistes b-adrénergiques n'ont qu'une efficacité limitée dans le temps.

L'étude anatomique des embryons mutants a révélé un accroissement du volume de l'oreillette droite qui pourrait être la conséquence d'une insuffisance ventriculaire [8]. Des coupes histologiques d'embryons entiers ont montré une hypoplasie importante du myocarde, ressemblant au syndrome d'amincissement du myocarde observé lors l'inactivation d'autres gènes, notamment ceux de plusieurs facteurs de transcription comme RXRa, N-Myc, TEF-1 et WT-1* [13]. Ces facteurs pourraient, au cours du développement, être sous le contrôle d'un récepteur couplé aux protéines G dont l'activité dépend de bARK-1 ou, encore, contrôler l'expression de bARK-1. La réduction de l'épaisseur de la couche compacte du myocarde chez les embryons bARK-1^{-/-} permet de proposer

* RXRa : récepteur de l'acide rétinoïque 9-cis, partenaire de nombreux membres de la superfamille des récepteurs nucléaires. TEF1 : facteur de transcription de cibles non connues, semblant impliquées dans la croissance cellulaire. WT-1 : produit du gène de susceptibilité à la tumeur de Wilms.

l'implication de cette kinase dans la migration, la différenciation et/ou la prolifération des cellules du myocarde issues du mésoderme splénique, à l'exclusion du mésoderme précardiaque qui donne naissance à l'endocarde et à l'épicarde qui sont, quant à eux, dépourvus de toute anomalie morphologique. Les malformations histologiques que nous avons observées chez ces embryons sont accompagnées d'anomalies fonctionnelles graves, très vraisemblablement à l'origine de la létalité embryonnaire. L'analyse de la fonction cardiaque, *in utero*, des embryons mutants a pu être réalisée en filmant les battements du cœur après dissection, et en évaluant par modélisation le volume des chambres auriculaires et ventriculaires. Nous avons ainsi pu montrer que le ventricule gauche des embryons mutants avait une force d'éjection réduite de 70 % par rapport à celle des embryons normaux. D'une manière générale, ces résultats indiquent l'importance de bARK-1 dans le contrôle de la contractilité et suggèrent un rôle pour cette enzyme dans la fonction et le développement cardiaques.

Surexpression et inactivation de bARK-1 cardiaque par manipulation transgénique

La disponibilité de promoteurs cardiaques spécifiques tels que ceux des gènes du facteur natriurétique auriculaire (ANF), de la chaîne légère 2 de la myosine et de sa chaîne lourde α (α -MHC) a rendu possible la manipulation transgénique de protéines cardiaques [14]. Le promoteur du gène de l' α -MHC est actif principalement dans les oreillettes durant le développement et devient actif dans les ventricules à la naissance. Afin de comprendre le rôle physiologique de bARK-1 dans le contrôle des fonctions cardiaques chez l'adulte, deux types de souris transgéniques ont été créées : des souris surexprimant bARK-1 spécifiquement au niveau cardiaque et des souris surexprimant un minigène de bARK-1 dépourvu de la partie kinase, agissant comme un mutant dominant négatif [15].

Les souris qui surexpriment ce dominant négatif, et qui ont donc une

activité bARK-1 diminuée, présentent une contractilité cardiaque de base élevée en l'absence de traitement par un agoniste adrénergique. Ce résultat suggère, d'une manière inattendue, que bARK-1 exercerait un effet inhibiteur tonique sur les récepteurs b-adrénergiques. Cette observation semble aller à l'encontre des hypothèses formulées quant au mode d'action des GRK puisqu'il a toujours été stipulé, à partir des résultats obtenus *in vitro*, que les membres de la famille des GRK n'exercent leur action que sur les récepteurs stimulés par un agoniste. En revanche, elle s'accorde avec la théorie selon laquelle une partie des récepteurs b-adrénergiques existent sous une forme constitutivement active (forme R* couplée aux protéines G) ; ce serait cette forme qui pourrait être phosphorylée par bARK-1 en l'absence d'agoniste. L'inhibition de bARK-1 améliore la fonction cardiaque d'une manière constitutive par la baisse de la phosphorylation et de l'inactivation des récepteurs b-adrénergiques, si bien que les protéines Gs et la production d'AMPc deviennent activées de façon constitutive. Il est intéressant de noter la différence entre ce phénotype, et celui obtenu chez les animaux bARK-1^{-/-} alors que, dans les deux cas, on diminue fortement, voire on supprime, l'activité de la kinase. Le promoteur utilisé pour l'expression du mutant dominant négatif étant un promoteur tardif (pas d'expression pendant le développement), la mise en place des fonctions cardiaques des souris transgéniques correspondantes peut être tout à fait normale, alors qu'elle n'est pas possible chez les souris bARK-1^{-/-}, pour des raisons qui ne sont pas encore pleinement comprises (*voir plus haut*).

Chez les animaux transgéniques surexprimant la kinase bARK-1, la force de contraction induite par un agoniste adrénergique baisse significativement, suggérant une dégradation des fonctions cardiaques. Ce phénomène est probablement lié à l'augmentation de la phosphorylation et de la désensibilisation des récepteurs b-adrénergiques. La kinase bARK-1 semble donc effectivement être un

facteur important dans la défaillance cardiaque : l'augmentation de son activité lors de traitement par des agonistes adrénergiques pourrait bien être à l'origine de l'inefficacité des traitements chroniques par ces composés.

Comme nous l'avons déjà mentionné, la défaillance de la transmission du signal adrénergique, et par conséquent la défaillance cardiaque associée, pourraient avoir comme origine non seulement la baisse de la densité des récepteurs b-adrénergiques mais aussi l'augmentation de leur phosphorylation et de leur désensibilisation par bARK-1 [10, 11, 16]. Cette inhibition bipolaire de la fonction des récepteurs b-adrénergiques, par la réduction de leur nombre et de leur activité, est compensée physiologiquement par une augmentation de la transmission catécholaminergique. Celle-ci provoque la saturation par la noradrénaline du faible nombre de récepteurs b-adrénergiques, phénomène qui accentue encore la désensibilisation liée à bARK-1. Ces travaux, ainsi que les résultats montrant que les antagonistes adrénergiques administrés pour le traitement de la défaillance chronique abaissent la concentration de bARK-1 [9, 12, 16], font de cette enzyme un élément majeur dans le contrôle de la signalisation des récepteurs b-adrénergiques et, par conséquent, de la fonction cardiaque associée.

Surexpression du récepteur b2-adrénergique cardiaque par manipulation transgénique

En couplant le récepteur b2-adrénergique au promoteur du gène de l' α -MHC, l'équipe de Robert Lefkowitz (Duke Univ. USA) a mis au point une nouvelle souche de souris transgéniques surexprimant ce récepteur spécifiquement dans tous les compartiments cardiaques (*m/s n° 8, vol. 11, p. 1184*) [17]. Cette surexpression a atteint dans certaines lignées un niveau de 40 pmoles/mg de protéines membranaires ce qui multiplie environ par 100 le niveau de base des récepteurs b2-adrénergiques. En outre, cette surexpression a entraîné la formation d'isomères

de récepteurs sous une forme spontanément active (R*) en absence d'agoniste, conduisant à un niveau élevé d'AMPC.

Les conséquences physiologiques de cette surexpression se sont révélées à l'étude de la contractilité cardiaque. La tension isométrique de base est deux fois plus élevée chez les animaux transgéniques que chez les animaux témoins, ce qui semble représenter le plus haut niveau accessible. En effet, le traitement par des agonistes adrénergiques n'augmente pas cette tension de base, qui est aussi élevée que celle obtenue chez les animaux témoins traités par ces mêmes agonistes. Selon les résultats des mesures hémodynamiques *in vivo*, ces animaux présentent une contractilité cardiaque de base élevée, qui n'augmente pas non plus après traitement par des agonistes β -adrénergiques. Du point de vue biochimique, l'activité basale de l'adénylyl cyclase dans les tissus cardiaques est deux fois plus élevée chez les ani-

maux transgéniques que chez les témoins. Chez ces derniers, les mêmes niveaux ne peuvent être atteints que lors d'une stimulation maximale par des agonistes β -adrénergiques. Ces observations biochimiques et physiologiques chez les animaux transgéniques surexprimant le récepteur β 2-adrénergique indiquent probablement que ce récepteur est principalement sous forme active (forme R*) en l'absence d'agoniste. En effet, avec un taux de surexpression atteignant 200 fois le niveau de base, même si la forme R* existe en moindre proportion que la forme inactive R, la quantité finale devient significative, entraînant l'activation de l'adénylyl cyclase et des réponses physiologiques.

Conclusion

Par l'apport des techniques de transgénèse et de recombinaison homologue, notre connaissance du rôle physiologique de β ARK-1 dans la

régulation et le développement de la fonction cardiaque a été considérablement amélioré (Tableau I). Ainsi, la manipulation génétique de l'expression de β ARK-1 a largement comblé le manque d'une pharmacologie plus classique lié à l'absence de composés sélectifs de cette enzyme. Les débouchés thérapeutiques sont de première importance. En effet, les acquis de la recherche dans ce domaine ont conduit à des essais thérapeutiques utilisant, d'une manière paradoxale, des antagonistes des récepteurs β -adrénergiques pour le traitement de la défaillance cardiaque, dans le but, d'une part, d'augmenter le nombre de récepteurs β -adrénergiques et, d'autre part, de diminuer leur désensibilisation par les GRK. Les résultats obtenus sur les souris transgéniques surexprimant le récepteur β 2-adrénergique ouvrent une perspective intéressante quant au traitement de la défaillance cardiaque. Dans un avenir qui n'est peut-être

Tableau I

RÉCAPITULATIF DES PRINCIPALES CONSÉQUENCES DE LA MANIPULATION TRANSGÉNIQUE DE LA KINASE β ARK-1 ET DU RÉCEPTEUR β 2-ADRÉNERGIQUE

Animal transgénique	Phénotype	Bases cellulaires et moléculaires	Conclusion et perspectives
Inactivation du gène de β ARK-1	Létalité embryonnaire Hypoplasie du myocarde. Baisse de la force de contraction cardiaque chez les embryons homozygotes	Absence de phosphorylation et de désensibilisation des récepteurs β -adrénergiques cardiaques	β ARK-1 est la kinase majeure. Elle joue un rôle clé dans le développement et le fonctionnement cardiaques
Surexpression de β ARK-1	Baisse de la force de contraction cardiaque	Augmentation de la phosphorylation et de la désensibilisation des récepteurs β adrénergiques	β ARK-1 est un facteur important dans la défaillance cardiaque
Surexpression de β ARK-1 tronquée (mutant dominant négatif)	Contractilité cardiaque spontanément élevée	β ARK-1 exerce un effet inhibiteur tonique sur les récepteurs β -adrénergiques	L'inhibition de β ARK-1, par thérapie génique pourrait avoir des effets bénéfiques pour le traitement de la défaillance cardiaque
Surexpression du récepteur β 2-adrénergique	Niveaux maximaux de l'adénylyl cyclase et de la tension isométrique de base au niveau du cœur	Une proportion non négligeable des récepteurs β -adrénergiques existent sous forme spontanément active	La surexpression du récepteur β 2-adrénergique, par thérapie génique, pourrait augmenter la contractilité cardiaque

pas si lointain, la thérapie génique par transfert du gène du récepteur b2-adrénérique pourrait s'avérer utile pour augmenter la contractilité cardiaque. Dans ce cas, il serait même théoriquement inutile de continuer les traitements par des agonistes b-adrénériques puisque, comme nous l'avons vu, le fait même de surexprimer ces récepteurs engendre des réponses physiologiques et biochimiques maximales. Dès lors, le problème de la désensibilisation des récepteurs b2-adrénériques et de la diminution de leur synthèse après action prolongée des agonistes ne se poserait plus.

A l'inverse, la létalité des souris bARK-1^{-/-}, conséquence probable d'un déficit cardiaque, ne nous a pas permis d'étudier le rôle physiologique de cette kinase dans la désensibilisation des récepteurs couplés aux protéines G, notamment dans le cerveau, où bARK-1 est particulièrement abondante. L'évolution des techniques de recombinaison conditionnelle [18] ouvre maintenant la voie à d'autres manipulations génétiques, déterminées à la fois dans le temps (déclencher cette inactivation après le développement embryonnaire) et dans l'espace (seulement dans une région précise du cerveau) (*m/s n° 1, vol. 13, p. 104*). La mise en œuvre de ces techniques devrait permettre de préciser le rôle de bARK-1 dans la régulation de l'activité des récepteurs cérébraux et, prenant appui sur les résultats obtenus au niveau du cœur, de montrer le chemin pour un cer-

tain nombre d'approches thérapeutiques ignorées jusqu'alors ■

RÉFÉRENCES

1. Lefkowitz RJ. G protein-coupled receptor kinases. *Cell* 1993; 74: 409-12.
2. Bouvier M, Nantel F, Valiquette M, Moffett S, Mouillac B. Le récepteur b2-adrénérique. Un modèle d'étude des mécanismes moléculaires de la désensibilisation. *Med Sci* 1995; 11: 819-27.
3. Benovic JL, Strasser RH, Caron MG, Lefkowitz RJ. b-adrenergic receptor kinase: identification of a novel protein kinase that phosphorylates the agonist-occupied form of the receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 2797-801.
4. Pitcher JA, Inglese J, Higgins JB, Arriza JL, Casey PJ, Kim C, Benovic JL, Kwatra MM, Caron MG, Lefkowitz RJ. Role of b β subunits of G proteins in targeting the b-adrenergic receptor kinase to membrane-bound receptors. *Science* 1992; 257: 1264-7.
5. Zhang J, Fergusson SSG, Barak LS, Jaber M, Giros B, Lefkowitz RJ, Caron MG. Molecular mechanisms of G protein-coupled receptor signaling: role of G protein-coupled receptor kinase and arrestins in receptor desensitization and resensitization. *Receptors Channels* 1998 (sous presse).
6. Ariza JL, Dawson TM, Simerly RB, Martin LJ, Caron MG, Snyder SH, Lefkowitz RJ. The G-protein-coupled receptor kinases bARK1 and bARK2 are widely distributed at synapses in rat brain. *J Neurosci* 1992; 12: 4045-55.
7. Owada Y, Watanabe M, Kondo H. Localization of mRNA for b-adrenergic receptor kinase in the brain of adult rats. *Neurosci Lett* 1992; 144: 9-13.
8. Jaber M, Koch WJ, Rockman H, Smith B, Bond RA, Sulik KK, Ross JJr, Lefkowitz RJ, Caron MG, Giros B. Targeted disruption of the b-adrenergic receptor kinase 1 gene in mice demonstrates essential role in cardiac development and function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 12974-9.
9. Brodde OT. Beta-adrenoceptors in cardiac disease. *Pharmac Ther* 1993; 60: 405-30.
10. Payne RM, Jonhson MC, Grant JW, Strauss AW. Toward a molecular understanding of congenital heart disease. *Circulation* 1995; 91: 494-504.

11. Ungerer M, Parruti G, Böhm M, Puzicha M, DeBlasi A, Erdmann E, Lohse MJ. Expression of b-arrestin and b-adrenergic receptor kinases in the failing human heart. *Circ Res* 1994; 74: 206-13.

12. Ping P, Gelzer-Bell R, Roth DA, Kiel D, Insel PA, Hammond HK. Reduced b-adrenergic receptor activation decreases G-protein expression and b-adrenergic receptor kinase activity in porcine heart. *J Clin Invest* 1995; 95: 1271-80.

13. Rossant J. Mouse mutants and cardiac development. New molecular insights into cardiogenesis. *Circ Res* 1996; 78: 349-53.

14. Kubalak SW, Miller-Hance WC, O'Brien TX, Dyson E, Chien KR. Chamber specification of atrial myosin light chain-2 expression precedes septation during murine cardiogenesis. *J Biol Chem* 1994; 269: 16961-70.

15. Koch WJ, Rockman HA, Samama P, Hamilton R, Bond R, Milano CA, Lefkowitz R. Reciprocally altered cardiac function in transgenic mice overexpressing the b-adrenergic receptor kinase or a bARK inhibitor. *Science* 1995; 268: 1350-3.

16. Lohse MJ. G-protein-coupled receptor kinases and the heart. *Trends Cardiovasc Med* 1995; 5: 63-8.

17. Milano CA, Allen LF, Rockman HA, Dolber PC, McMinn TR, Chien KR, Johnson TD, Bond RA, Lefkowitz RJ. Enhanced myocardial function in transgenic mice overexpressing the b β -adrenergic receptor. *Science* 1994; 264: 582-6.

18. Viville S. Recombinaison homologue:

Mohamed Jaber

Chargé de recherche au Cnrs. Cnrs UMR 5541, Université Bordeaux II, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France.

Bruno Giros

Directeur de recherche au Cnrs. Inserm U. 288, 91, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

nouveaux vecteurs, nouvelles perspectives. *Med Sci* 1995; 11: 735-46.

TIRÉS À PART

B. Giros.

Remerciements

Nous remercions Marc G. Caron et Robert J. Lefkowitz (Duke University, Durham, N.C., USA) pour leur soutien continu et leur enthousiasme durant la réalisation de ce travail. Nous remercions également Michel Hamon (Inserm U. 288, Paris, France) et Bertrand Bloch (Cnrs U5541, Bordeaux, France) pour leurs encouragements et leur confiance.

Symposium international Strategies in virus-host relationships Lyon, France 16-18 février 1998 organisé par la Fondation Mérieux

Informations-inscriptions : Betty Dodet, Fondation Mérieux, 17, rue Bourgelat, 69002 Lyon, France
Tél. : 04 72 73 78 44 - Fax : 04 72 73 79 93
e-mail: 100765.1401@compuserve.com web: www.fond-merieux.org