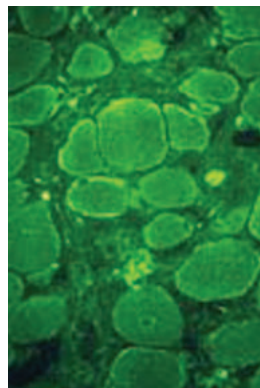


> Les calpaïnes sont des protéases à cystéine de type papaine identifiées depuis 50 ans. Parce que leur expression est cytosolique et parce que leur activité est contrôlée par la concentration de Ca^{2+} , il est maintenant admis qu'elles jouent un rôle essentiel dans la signalisation intracellulaire. Elles participent ainsi au contrôle de l'apoptose, de la prolifération, de l'adhérence à la matrice extracellulaire et de la mobilité cellulaires. Il n'est donc pas étonnant qu'elles soient impliquées dans des phénomènes aussi divers que l'ischémie, l'inflammation, la réparation, ou la progression tumorale. Cette revue décrit le rôle que jouent les calpaïnes dans le développement de la réaction inflammatoire. Elle donne une place particulière à l'hypothèse selon laquelle les calpaïnes continuent d'être actives lorsqu'elles sont libérées dans le micro-environnement du foyer inflammatoire. <

Les calpaïnes participent au développement de la réaction inflammatoire

Laurent Baud, Bruno Fouqueray, Agnès Bellocq, Julie Peltier



Inserm U.489 et Service d'explorations fonctionnelles multidisciplinaires, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.
laurent.baud@tnn.ap-hop-paris.fr

est le domaine catalytique; il est divisé en deux parties par le sillon du site actif. Le domaine III est un domaine de régulation qui contient des sites de phosphorylation et de liaison aux phospholipides. Enfin, le domaine IV contient quatre motifs *EF-hand* impliqués dans la sensibilité au Ca^{2+} ; il intervient aussi dans la liaison à la calpaïne 4 (domaines V et VI). L'activation de l'enzyme requiert, au moins *in vitro*, l'élévation de la concentration de Ca^{2+} . Mais les concentrations de Ca^{2+} efficaces dépassent probablement les concentrations atteintes dans le cytosol de sorte que d'autres mécanismes doivent intervenir *in vivo*; ils pourraient augmenter la sensibilité au Ca^{2+} ou se substituer à la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire. Dans leur ensemble, ces mécanismes sont responsables, dans une première étape, de changements de conformation dans les domaines IV et VI de l'hétérodimère qui entraînent sa dissociation et, ainsi, le relâchement des contraintes physiques imposées par sa structure tridimensionnelle. Dans une deuxième étape, la liaison du Ca^{2+} aux domaines I et II provoque l'alignement du sillon du site actif et l'expression de la fonction enzymatique.

Structure et mécanismes d'activation des calpaïnes

La famille des calpaïnes est composée des produits de 14 gènes différents désignés par l'acronyme CAPN [1-3]. Les formes principales ou « classiques » sont la calpaïne 1 (μ -calpaïne) et la calpaïne 2 (m-calpaïne) d'un poids moléculaire de 78-80 kDa et de distribution ubiquitaire. Ces deux isoformes sont dénommées ainsi parce que leur activité protéolytique *in vitro* requiert des concentrations respectivement micro- et millimolaires de Ca^{2+} . Chacune forme un hétérodimère avec la calpaïne 4 d'un poids moléculaire de 30 kDa. Les autres isoformes de la calpaïne sont de distribution plus restreinte, c'est-à-dire généralement spécifiques de tissus. Les études structure/fonction et les analyses cristallographiques ont montré que la molécule de calpaïne peut être divisée en cinq domaines (Figure 1). Le domaine I, N-terminal, est clivé par autolyse soit pendant, soit après activation de l'enzyme. Le domaine II

D'autres mécanismes interviennent dans la régulation de l'activité enzymatique. Le plus important est l'interaction des calpaïnes avec la calpastatine. Cette protéine de distribution ubiquitaire est constituée de cinq domaines dont quatre, identiques, se lient aux calpaïnes et les inactivent (Figure 1). La calpastatine et les calpaïnes ne sont pas co-localisées dans la cellule et la calpastatine n'est généralement pas en excès par rapport aux calpaïnes, de sorte qu'elle n'exerce pas un rôle inhibiteur permanent sur l'activité des calpaïnes, mais intervient plus vraisemblablement pour en atténuer l'activation. En effet, la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire, responsable de l'activation des calpaïnes, provoque aussi la déphosphorylation, puis la délocalisation de la calpastatine, favorisant ainsi l'interaction calpastatine-calpaïnes.

Pourquoi rechercher un rôle des calpaïnes dans l'inflammation ?

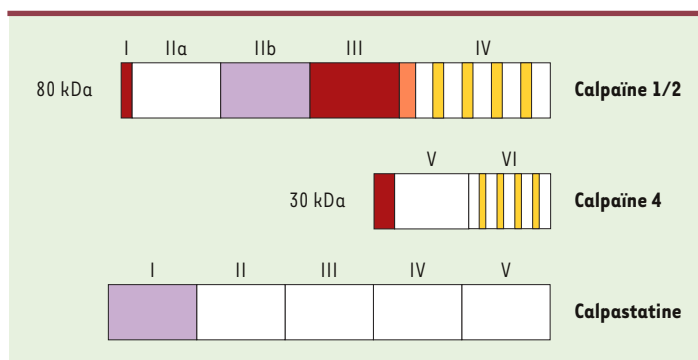
Le rôle de ces enzymes *in vivo* a été déterminé en analysant le phénotype de souris invalidées pour des gènes *CAPN* et en observant chez l'homme les pathologies liées à la mutation de ces mêmes gènes (Tableau 1). L'invalidation du gène *CAPN 4* codant pour la calpaïne 4, sous-unité régulatrice commune des calpaïnes 1 et 2, supprime l'activité de ces deux enzymes mais ne modifie ni la prolifération des cellules souches embryonnaires en culture ni les stades initiaux de l'organogenèse [4]. Cependant, les embryons des souris mutées meurent au milieu de leur développement et les déficits qu'ils présentent suggèrent un rôle essentiel des calpaïnes « classiques » dans la maturation du système cardio-vasculaire et dans la différenciation érythrocytaire. En comparaison, l'invalidation par recombinaison homologue du gène *CAPN 1* codant pour la calpaïne 1 n'affecte ni le développement ni la viabi-

lité des souris [5]. Elle provoque seulement un déficit spécifique de l'agrégation plaquettaire qui est attribué à un défaut de phosphorylation d'intégrines essentielles à ce processus plus qu'à leur protéolyse.

Chez l'homme, des techniques de clonage positionnel ont permis de montrer que le gène *CAPN 10* codant pour la calpaïne 10 pourrait être un gène de susceptibilité au diabète de type 2 [6]. Mais cette hypothèse n'a pas été confirmée et les mécanismes moléculaires par lesquels la calpaïne 10 affecte la sensibilité à l'insuline n'ont pas encore été clairement identifiés. Des mutations dans le gène *CAPN 3* codant pour la calpaïne 3 sont, elles, clairement impliquées dans la dystrophie musculaire des ceintures de type 2A [7]. Cette myopathie est une maladie héréditaire autosomique récessive caractérisée anatomiquement par l'atrophie des muscles du tronc et des ceintures et, fonctionnellement, par l'absence d'activité calpaïne 3 dans les myocytes qui présentent un niveau élevé d'apoptose. Le mécanisme des lésions a été démontré à la fois chez l'homme [7] et dans un modèle de souris invalidées pour le gène *CAPN 3* [8]. Le déficit en calpaïne 3 est responsable de l'accumulation de la protéine I κ B dans le cytoplasme et le noyau de ces cellules. Là, I κ B lie et séquestre le *nuclear factor- κ B* (NF- κ B), un facteur de transcription impliqué dans l'expression de gènes anti-apoptotiques, ce qui explique le niveau élevé d'apoptose.

La capacité de la calpaïne 3 et des calpaïnes « classiques » de dégrader I κ B α et de provoquer ainsi l'activation de NF- κ B a été démontrée dans différents autres modèles. *In vitro*, l'exposition de I κ B α à la calpaïne 1 entraîne sa dégradation [9]. Celle-ci implique l'association de l'enzyme au domaine C-terminal de I κ B α qui inclut une séquence PEST riche en proline (P), glutamate (E), sérine (S) et thréonine (T). Réciproquement, une surexpression transitoire ou per-

Figure 1. Représentation schématique de la structure générale de la grande sous-unité des calpaïnes (calpaïne 1 ou 2), de la petite sous-unité des calpaïnes (calpaïne 4) et de la calpastatine. La grande sous-unité des calpaïnes est divisée en cinq domaines caractéristiques. I: domaine N-terminal; II: domaine catalytique divisé en deux parties par le sillon du site actif; III: domaine régulateur; IV: domaine associé au domaine III par une région *linker* (orange) et caractérisé par la présence de quatre motifs *EF-hand* (jaune) qui confèrent à la molécule sa sensibilité au Ca^{2+} . Le domaine IV assure la liaison de la grande sous-unité à la petite sous-unité. Celle-ci a deux domaines en plus du domaine N-terminal. V: domaine hydrophobe riche en résidus glycine; VI: domaine homologue au domaine IV des calpaïnes 1/2. La molécule de calpastatine est divisée en cinq domaines. I: domaine N-terminal; II à V: domaines répétitifs responsables de l'activité inhibitrice vis-à-vis des calpaïnes.



manente de la calpastatine dans des cellules épithéliales bronchiques ou hépatiques en culture, en limitant l'activité des calpaïnes, prévient la dégradation de I κ B α et l'activation de NF- κ B induites par l'exposition de ces cellules à des médiateurs de l'inflammation [10]. De même, *in vivo*, dans un modèle de choc hémorragique chez le rat, l'administration d'un inhibiteur pharmacologique des calpaïnes limite l'activation de NF- κ B et prévient ainsi l'expression de gènes placés sous son contrôle [11].

Les calpaïnes constituent donc une voie de dégradation de I κ B α indépendante et complémentaire de la voie « conventionnelle » qui fait intervenir son ubiquitinylation et sa protéolyse par les enzymes du protéasome. Parce que la dégradation de I κ B α et l'activation de NF- κ B jouent un rôle majeur dans le développement de la réaction inflammatoire, il était tentant de rechercher quelle était la place des calpaïnes dans l'inflammation.

Rôle des calpaïnes dans l'inflammation

Le rôle des calpaïnes a été déterminé *in vivo* en analysant les effets d'inhibiteurs pharmacologiques comme le *calpain inhibitor 1* dans des modèles expérimentaux de réaction inflammatoire. Dans la mesure où ces inhibiteurs ne sont pas absolument spécifiques des calpaïnes, l'interprétation des résultats doit bien sûr être nuancée. Dans un modèle d'inflammation aiguë induite par l'injection intrapleurale d'un irritant, le carrageen, l'administration de *calpain inhibitor 1* a permis de prévenir la formation d'un exsudat riche en polynu-

cléaires neutrophiles ainsi que l'expression locale d'enzymes impliquées dans l'inflammation comme la forme inductible de la *nitric oxide synthase* (iNOS) et la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2) [12]. Le même effet protecteur a été observé dans deux autres modèles d'inflammation. Dans l'arthrite induite chez le rat par la sensibilisation au collagène de type II, l'administration de *calpain inhibitor 1* a permis de limiter les lésions articulaires ainsi que la résorption osseuse [12]. Enfin, dans un modèle de colite induite par l'instillation d'acide dinitrobenzène sulfonique, l'administration de *calpain inhibitor 1* a permis de prévenir la survenue de diarrhées hémorragiques et de limiter les lésions inflammatoires du côlon, en particulier l'infiltration de la muqueuse par des polynucléaires neutrophiles et l'expression de molécules d'adhérence comme l'*intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) responsables du recrutement leucocytaire [13].

L'inactivation pharmacologique des calpaïnes exerce donc un effet anti-inflammatoire, très vraisemblablement lié à l'inhibition du facteur de transcription NF- κ B. Mais ce n'est pas le seul mécanisme impliqué.

De multiples mécanismes moléculaires expliquent le rôle joué par les calpaïnes dans l'inflammation

Ces mécanismes ont été identifiés dans des expériences réalisées généralement *in vitro*. Ils concernent aussi bien le recrutement que l'activation ou la survie des cellules inflammatoires. Le *Tableau II* en donne quelques exemples.

- Les calpaïnes interviennent dans l'adhérence et la mobilité des cellules inflammatoires [2, 14]. En effet, dans des cellules qui se déplacent sur un support, les calpaïnes pourraient intervenir à la fois au pôle antérieur qui progresse et au pôle postérieur qui se rétracte. À l'avant de la cellule, elles pourraient interagir avec les nombreuses protéines associées à l'extrémité des filaments d'actine. Le clivage de certaines cibles faciliterait la réorganisation des points focaux de contact entre

CAPN	Modèle expérimental/Maladie	Phénotype/Tableau clinique
CAPN 1	Inactivation du gène CAPN 1	Souris viables Défaut spécifique de l'agrégation plaquettaire
CAPN 3	Inactivation du gène CAPN 3	Souris viables Dystrophie musculaire avec défauts de la voie de signalisation I κ B α /NF- κ B et apoptose dans les muscles atteints
CAPN 3	Mutations du gène CAPN 3 associées à la dystrophie musculaire des ceintures de type 2A	Dystrophie musculaire avec défauts de la voie de signalisation I κ B α /NF- κ B et apoptose dans les muscles atteints
CAPN 4	Inactivation du gène CAPN 4	Mort des embryons en milieu de gestation Défauts de la morphogenèse cardiovasculaire, Hémorragies et accumulation de précurseurs érythroïdes
CAPN 10	Polymorphismes du gène CAPN 10 associés au diabète de type 2	Résistance à l'insuline

Tableau I. Phénotypes cliniques associés à l'inactivation par recombinaison homologe chez la souris ou à la mutation des gènes CAPN codant pour diverses calpaïnes.

ce pôle de la cellule et le support. À l'autre extrémité de la cellule, les calpaïnes seraient principalement responsables du clivage du domaine intracellulaire des intégrines. La liaison de ce pôle de la cellule au support étant alors coupée, celui-ci pourrait se rétracter.

- Les calpaïnes participent à l'activation des polynucléaires neutrophiles [15]. En activant la protéine kinase C, elles induisent la phosphorylation de protéines du cytosquelette. La réorganisation du cytosquelette qui en résulte entraîne l'exocytose des granules des polynucléaires.

- Une calpaïne est impliquée dans la maturation et la sécrétion de l'interleukine-1 α . Elle est en effet responsable de la transformation du précurseur de 33 kDa en une cytokine pro-inflammatoire de 17 kDa [16].

- Les calpaïnes contrôlent aussi la sensibilité des cellules inflammatoires vis-à-vis des glucocorticoïdes. Les calpaïnes sont en effet les seules enzymes susceptibles d'hydrolyser la *heat shock protein 90* (Hsp 90), une molécule chaperon qui s'associe au récepteur des glucocorticoïdes et le maintient dans une conformation lui permettant de reconnaître son ligand. Nous avons montré que l'activité basale des calpaïnes dans les monocytes/macrophages est suffisante pour

réduire le nombre de molécules de Hsp 90 disponibles et ainsi limiter à la fois la liaison spécifique des glucocorticoïdes à ces cellules et l'activité biologique des glucocorticoïdes [17]. Les inhibiteurs pharmacologiques ou physiologiques de l'activité des calpaïnes restaurent la capacité de réponse de ces cellules aux glucocorticoïdes. Les calpaïnes pourraient donc favoriser le développement de la réaction inflammatoire pour une part en limitant l'efficacité anti-inflammatoire des glucocorticoïdes.

Les calpaïnes sont aussi impliquées dans l'apoptose des polynucléaires neutrophiles sénescents [18]. En synergie avec les enzymes du protéasome, et sous le contrôle des caspases (une autre famille de protéases à cystéine), les calpaïnes déclenchent en effet le programme d'apoptose constitutive des polynucléaires neutrophiles. Dans ce cadre, une de leurs fonctions serait de réarranger le cytosquelette, en permettant en particulier la

dissociation des protéines liées aux filaments d'actine comme l' α -actinine et l'e-zrine. Puisque l'apoptose des polynucléaires est indispensable à la résolution des lésions inflammatoires, les calpaïnes pourraient ainsi participer à cette phase de la réaction inflammatoire. Cependant, des études réalisées sur une grande diversité de tissus (cérébral, hépatique, rénal...) suggèrent que les calpaïnes sont impliquées dans les mécanismes de nécrose plus encore que d'apoptose [19]. La mort cellulaire est, elle, responsable de la libération des calpaïnes dans le micro-environnement du foyer inflammatoire et/ou ischémique [20] où elles s'accumulent ensuite en se liant à la matrice extracellulaire [21]. Se pose donc la question de savoir quel pourrait être le rôle de ces molécules de calpaïne externalisées.

Rôle potentiel des calpaïnes libérées dans le micro-environnement des cellules inflammatoires

Les calpaïnes libérées localement dans le foyer inflammatoire, conséquence de la nécrose tissulaire ou même de la seule activation des monocytes [22], pourraient contribuer au développement de la réaction inflammatoire (Tableau II).

- Par autolyse, les calpaïnes externalisées produisent un oligopeptide qui se comporte comme un facteur chimiotactique vis-à-vis des polynucléaires neutrophiles [23].

- Les calpaïnes peuvent modifier la disponibilité des cytokines. Par exemple, *in vitro*, l'exposition à la calpaïne 2 du

Fonctions	Conséquences fonctionnelles
Calpaïnes intracellulaires	
Dégradation de I κ B α	Activation de NF- κ B
Modification des interactions entre les intégrines et l'actine	Augmentation de l'adhérence et de la mobilité des cellules inflammatoires
Réorganisation du cytosquelette	Dégranulation des polynucléaires neutrophiles
Maturation de l'IL-1 α	Sécrétion de l'IL-1 α
Dégradation de Hsp 90	Désensibilisation du récepteur des glucocorticoïdes
Calpaïnes libérées dans le foyer inflammatoire	
Production d'un facteur chimiotactique	Mobilisation des polynucléaires neutrophiles
Dégradation de la protéine LAP	Activation du TGF- β latent
Dégradation de PAR-1	Suppression de la réponse à la thrombine

Tableau II. Mécanismes moléculaires du rôle joué par les calpaïnes dans l'inflammation et lors de leur libération dans le micro-environnement des cellules inflammatoires. NF κ B: nuclear factor κ B; IL-1 α : interleukine -1 α ; Hsp90: *heat shock protein 90*; LAP: *latency-associated peptide*; PAR-1: *protease-activated receptor 1*; TGF β : *transforming growth factor β* .

transforming growth factor- β (TGF- β) sous forme latente, c'est-à-dire lié au *latency-associated peptide* (LAP), permet le clivage de la molécule LAP et ainsi la libération du TGF- β biologiquement actif [24]. Ce mécanisme d'activation s'ajoute au mécanisme « conventionnel » d'hydrolyse de la molécule LAP par la plasmine. Comme le TGF- β est impliqué dans la résolution de l'inflammation, les calpaïnes pourraient aussi jouer un rôle dans la réaction inflammatoire par ce mécanisme.

• Les calpaïnes externalisées pourraient affecter non seulement l'expression des médiateurs de l'inflammation mais aussi la réponse des cellules cibles à ces médiateurs. En faveur de cette hypothèse, il a été montré que l'exposition du domaine extracellulaire du *protease-activated receptor 1* (PAR-1) à des calpaïnes entraîne son clivage en de multiples sites, ce qui interfère, ou bloque la réponse cellulaire à la thrombine, ligand de PAR-1 [25] (→).

L'efficacité des calpaïnes dans le micro-environnement du foyer inflammatoire est vraisemblablement limitée par le fait que calpaïnes et calpastatine sont libérées simultanément. De façon intéressante, l'équilibre calpaïnes-calpastatine dans le milieu extracellulaire est modifié en faveur des calpaïnes dans une maladie inflammatoire sévère, la polyarthrite rhumatoïde. Dans cette pathologie, plus souvent que dans d'autres mala-

dies rhumatismales, apparaissent en effet des anticorps dirigés contre la calpastatine [26]. Parce qu'ils sont bloquants, ils pourraient amplifier indirectement l'activité des calpaïnes extracellulaires et ainsi favoriser le développement de la réaction inflammatoire.

Conclusions

Il apparaît donc que les calpaïnes pourraient jouer un rôle dans le développement de la réaction inflammatoire, qu'elles soient intracellulaires ou libérées dans l'environnement cellulaire. Il sera important à l'avenir de rechercher l'expression de marqueurs de leur activité dans diverses maladies inflammatoires chez l'homme. Dans ce but pourra être réalisé le dosage des *large breakdown products* (BDP), produits spécifiques de dégradation de la spectrine par les calpaïnes qui ont la particularité d'être particulièrement stables [27]. La confirmation de la place des calpaïnes dans le développement de l'inflammation chez l'homme justifierait l'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques de ces enzymes comme nouveau traitement anti-inflammatoire. Ceux-ci devront alors être très spécifiques et éventuellement capables de cibler les seules calpaïnes libérées dans le micro-environnement du foyer inflammatoire. ♦

(→) m/s
2002, n° 1,
p. 19

SUMMARY

Calpains participate in the development of inflammatory reaction

Calpains are cysteine proteases first identified 50 years ago. Because they are present in the cytosol of mammalian cells and because they are activated in response to Ca^{2+} mobilization, they are thought to be involved mainly in cell signalling pathways. They could participate in cellular responses such as apoptosis, proliferation, extracellular matrix adhesion and motility, that have relevance to pathophysiological issues in ischemia, inflammation, repair and tumor progression. Here we consider calpain functions in inflammatory reaction. We report the recent observation that calpain inhibitors reduce the development of acute and chronic inflammation. This has opened the door for understanding how these enzymes are effective in inflammation. We present data suggesting that calpains are primarily responsible for the activation of nuclear factor- κ B, a transcription factor with a pivotal role in inflammation. They are involved in inflammatory cell adhesion and migration, pro-inflammatory mediator release and anti-inflammatory hormone resistance as well. In addition, we emphasize the intriguing possibility that calpains are externalized during inflammatory process and that they play a role in the microenvironment of inflammatory cells. Thus, both intracellular and extracellular calpains would offer novel therapeutic targets in inflammation. ♦

RÉFÉRENCES

1. Sorimachi H, Suzuki K. The structure of calpain. *J Biochem* 2001; 129: 653-64.
2. Glading A, Lauffenburger DA, Wells A. Cutting to the chase: calpain proteases in cell motility. *Trends Cell Biol* 2002; 12: 46-54.
3. Sato K, Kawashima S. Calpain function in the modulation of signal transduction molecules. *Biol Chem* 2001; 382: 743-51.
4. Arthur JSC, Elce JS, Hegadorn C, Williams K, Greer PA. Disruption of the murine calpain small subunit gene, *Capn4*: calpain is essential for embryonic development but not for cell growth and division. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 4474-81.
5. Azam M, Andrabi SS, Sahr KE, Kamath L, Kuliopulos A, Chishti AH. Disruption of the mouse m-calpain gene reveals an essential role in platelet function. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 2213-20.
6. Permutt MA, Bernal-Mizrachi E, Inoue H. Calpain 10: the first positional cloning of a gene for type 2 diabetes? *J Clin Invest* 2000; 106: 819-21.
7. Baghdiguian S, Martin M, Richard I, et al. Calpain 3 deficiency is associated with myonuclear apoptosis and profound perturbation of the I κ Ba/NF- κ B pathway in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Nature Med* 1999; 5: 503-11.
8. Richard I, Roudaut C, Marchand S, et al. Loss of calpain 3 proteolytic activity leads to muscular dystrophy and to apoptosis-associated I κ Ba/nuclear factor κ B pathway perturbation in mice. *J Cell Biol* 2000; 151: 1583-90.

9. Shumway SD, Maki M, Miyamoto S. The PEST domain of IκBα is necessary and sufficient for *in vitro* degradation by m-calpain. *J Biol Chem* 1999; 274: 30874-81.
10. Chen F, Demers LM, Vallyathan V, Lu Y, Castranova V, Shi X. Impairment of NF-κB activation and modulation of gene expression by calpastatin. *Am J Physiol* 2000; 279: C709-16.
11. McDonald MC, Mota-Filipe H, Paul A, et al. Calpain inhibitor I reduces the activation of nuclear factor-κB and organ injury/dysfunction in hemorrhagic shock. *FASEB J* 2001; 15: 171-86.
12. Cuzzocrea S, McDonald MC, Mazzone E, et al. Calpain inhibitor I reduces the development of acute and chronic inflammation. *Am J Pathol* 2000; 157: 2065-79.
13. Cuzzocrea S, McDonald MC, Mazzone E, et al. Calpain inhibitor I reduces colon injury caused by dinitrobenzene sulphonic acid in the rat. *Gut* 2001; 48: 478-88.
14. Cox EA, Huttenlocher A. Regulation of integrin-mediated adhesion during cell migration. *Microsc Res Tech* 1998; 43: 412-9.
15. Pontremoli S, Melloni E, Damiani G, et al. Effects of a monoclonal anti-calpain antibody on responses of stimulated human neutrophils. Evidence for a role for proteolytically modified protein kinase C. *J Biol Chem* 1988; 263: 1915-9.
16. Kavita U, Mizel SB. Differential sensitivity of interleukin-1 alpha and -beta precursor proteins to cleavage by calpain, a calcium-dependent protease. *J Biol Chem* 1995; 270: 27758-65.
17. Bellocq A, Doublier S, Suberville S, et al. Somatostatin increases glucocorticoid binding and signaling in macrophages by blocking the calpain-specific cleavage of Hsp 90. *J Biol Chem* 1999; 274: 36891-6.
18. Knepper-Nicolai B, Savill J, Brown SB. Constitutive apoptosis in human neutrophils requires synergy between calpains and the proteasome downstream of caspases. *J Biol Chem* 1998; 273: 30530-6.
19. Wang KK. Calpain and caspase: can you tell the difference? *Trends Neurosci* 2000; 23: 20-6.
20. Liu X, Rainey JJ, Harriman JF, Schnellmann RG. Calpains mediate acute renal cell death: role of autolysis and translocation. *Am J Physiol* 2001; 281: F728-38.
21. Szomor Z, Shimizu K, Yamamoto S, Yasuda T, Ishikawa H, Nakamura T. Externalization of calpain (calcium-dependent neutral cysteine proteinase) in human arthritic cartilage. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 569-74.
22. Deshpande RV, Goust JM, Chakrabarti AK, Barbosa E, Hogan EL, Banik NL. Calpain expression in lymphoid cells. Increased mRNA and protein levels after cell activation. *J Biol Chem* 1995; 270: 2497-505.
23. Kunimatsu M, Ma XJ, Nishimura J, et al. Neutrophil chemotactic activity of N-terminal peptides from the calpain small subunit. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169: 1242-7.
24. Abe M, Oda N, Sato Y. Cell-associated activation of latent transforming growth factor-β by calpain. *J Cell Physiol* 1998; 174: 186-93.
25. Loew D, Perrault C, Morales M, et al. Proteolysis of the exodomain of recombinant protease-activated receptors: prediction of receptor activation or inactivation by MALDI mass spectrometry. *Biochemistry* 2000; 39: 10812-22.
26. Mimory T, Suganuma K, Tanami Y, et al. Autoantibodies to calpastatin (an endogenous inhibitor for calcium-dependent neutral protease, calpain) in systemic rheumatic diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7267-71.
27. Vanderklish PW, Bahr BA. The pathogenic activation of calpain: a marker and mediator of cellular toxicity and disease states. *Int J Exp Pathol* 2000; 81: 323-39.

TIRÉS À PART

L. Baud

**PUB POLYPEPTIDE
À VENIR**