

7. Bluet-Pajot MT, Presse F, Vokó Z, Hoeger C, Mounier F, Epelbaum J, Nahon JL. Neuropeptide-E-I antagonizes the action of melanin-concentrating hormone on stress-induced release of adrenocorticotropin in the rat. *J Neuroendocrinol* 1995; 7: 297-303.
8. Miller CL, Hruba VJ, Matsunaga TO, Bickford PC. Alpha-MSH and MCH are functional antagonists in a CNS auditory gating paradigm. *Peptides* 1993; 14: 431-40.
9. Gonzalez MI, Vaziri S, Wilson CA. Behavioral effects of α -MSH and MCH after central administration in the female rat. *Peptides* 1996; 17: 171-7.
10. Gonzalez MI, Baker BI, Wilson CA. Stimulatory effect of melanin concentrating hormone on LH release. *Neuroendocrinology* 1997; 66: 254-62.
11. Knigge KM, Wagner JE. Melanin-concentrating hormone (MCH) involvement in pentylenetetrazole (PTZ)-induced seizure in rat and guinea pig. *Peptides* 1997; 18: 1095-7.
12. Presse F, Sorokovsky I, Max JP, Nicolaidis S, Nahon JL. Melanin-concentrating hormone is a potent anorectic peptide regulated by food-deprivation and glucopenia in the rat. *Neuroscience* 1996; 71: 735-45.
13. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pellemounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przupek J, Kanarek R, Maratos-Flier E. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996; 380: 243-7.
14. Rossi M, Choi SJ, O'Shea D, Miyoshi T, Ghatei MA, Bloom SR. Melanin-concentrating hormone acutely stimulates feeding, but chronic administration has no effect on body weight. *Endocrinology* 1997; 138: 351-5.
15. Shimada M, Tritos NA, Lowell BB, Flier JS, Maratos-Flier E. Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature* 1998; 396: 670-4.
16. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996; 381: 415-8.
17. Presse F, Nahon JL. Differential regulation of Melanin-Concentrating Hormone gene expression in distinct hypothalamic areas under osmotic stimulation in rat. *Neuroscience* 1993; 55: 709-20.
18. Huang HY, Viale A, Picard F, Nahon JL, Richard D. Effects of leptin on melanin-concentrating hormone expression in the brain of lean and obese *LEP^{ob}/LEP^{ob}* mice. *Neuroendocrinology* 1999 (sous presse).
19. Boston BA, Blyden KM, Varnerin J, Cone RD. Independent and additive effects of central POMC and leptin pathways on murine obesity. *Science* 1997; 278: 1641-4.
20. Toumaniantz G, Bittencourt JC, Nahon JL. The rat melanin-concentrating hormone gene encodes an additional putative protein in a different reading frame. *Endocrinology* 1996; 137: 4518-21.
21. Viale A, Yao Z, Breton C, Pedetour F, Coquerel A, Jordan D, Nahon JL. The melanin-concentrating hormone gene in human: flanking region analysis, fine chromosome mapping and tissue-specific expression. *Mol Brain Res* 1997; 46: 243-55.
22. Hervieu G, Nahon JL. Pro-melanin concentrating hormone messenger ribonucleic acid and peptides expression in peripheral tissues of the rat. *Neuroendocrinology* 1995; 61: 348-64.
23. Miller CL, Burmeister M, Thompson RC. Antisense expression of the human pro-melanin-concentrating hormone genes. *Brain Res* 1998; 803: 86-94.
24. Tritos NA, Vicent D, Gillette J, Ludwig DS, Flier ES, Maratos-Flier E. Functional interactions between melanin-concentrating hormone, neuropeptide Y, and anorectic neuropeptides in the rat hypothalamus. *Diabetes* 1998; 47: 1687-92.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **NPY, le maître de la faim... et de la soif!** La consommation d'alcool, aussi ancienne que l'homme se souvienne de l'homme, a sans doute été d'un grand réconfort tant physique que psychologique. Mais, depuis qu'on a appris à faire des breuvages très riches en alcool, on s'est aperçu de ses effets négatifs, au moins sur une fraction de la population. Qu'est-ce qui pousse ces individus à boire plus que de raison? De nombreux éléments plaident en faveur d'une origine génétique à ces troubles mais elle n'est sûrement pas monogénique. En outre, des facteurs liés à l'environnement contribuent au risque d'alcoolisme. Les modèles animaux, bien que fort imparfaits pour ce genre d'étude, ont déjà apporté quelques pistes chez la souris (*m/s* 1996, n° 10, p. 1140) ou chez la drosophile (*m/s* 1998, n° 11, p. 1265). Des rats ont été sélectionnés génétiquement pour leur goût pour l'alcool, croisés entre eux, et une étude de liaison génétique a permis d'identifier une région chromosomique liée à la préférence pour l'alcool. Cette région comportait un gène qui pouvait être un candidat, le gène codant pour le neuropeptide NPY [1]. La concentra-

tion de NPY était, en effet, plus basse dans plusieurs régions du cerveau du rat préférant l'alcool. Thiele *et al.* ont donc invalidé le gène du neuropeptide par rupture ciblée chez la souris et montrent que, chez la souris aussi, le déficit en NPY s'accompagne d'une augmentation de la consommation d'alcool [2]. Ces souris sont, en outre, moins sensibles aux effets sédatifs et hypnotiques de l'alcool. A l'inverse, les souris surexprimant le gène *NPY* (*NPY^{OX}*) dans les neurones qui le produisent naturellement ont une moindre préférence pour l'alcool et sont plus sensibles à ses effets sédatifs et hypnotiques que les souris témoins. Il faut noter que pour une même consommation d'alcool, l'alcoolémie était la même dans les trois groupes de souris *NPY^{-/-}*, *NPY^{+/+}*, *NPY^{OX}*. Le NPY est un neuromodulateur inhibiteur dont les récepteurs cérébraux Y1, Y2 et Y5 sont couplés à des protéines G hétérotrimériques qui inhibent la production d'AMPc. Un des possibles rôles physiologiques de NPY pourrait être d'inhiber la production d'AMPc en réponse à l'alcool (ou à d'autres drogues) et de réduire ainsi la prise d'alcool: un excès de NPY réduirait la consommation, un défaut de NPY

l'augmenterait. Si cette explication est valable, les autres modulateurs qui augmentent la concentration d'AMPc dans les neurones critiques devraient aussi augmenter la consommation d'alcool et leurs antagonistes la réduire. C'est ce qui a été observé effectivement chez la drosophile chez laquelle l'invalidation du gène *amnesiac*, qui code pour un neuropeptide sécrété qui stimule la production d'AMPc, augmente la sensibilité des drosophiles à l'alcool (*m/s* 1998, n° 11, p. 1265). La consommation d'alcool n'est pas liée à la consommation calorique, ni au niveau d'anxiété. Observation surprenante, les souris *NPY^{-/-}* ne pouvaient être distinguées des témoins en ce qui concerne la quantité de nourriture ingérée et la prise de poids, ce qui devraient amener à reconsidérer la primauté reconnue jusqu'à présent du rôle de NPY dans la régulation de la nutrition [3].

[1. Carr LG, *et al.* *Acohol Clin Exp Res* 1998; 22: 884-7.]

[2. Thiele TE, *et al.* *Nature* 1998; 396: 366-9.]

[3. Tecott LH, Heberlein U. *Cell* 1998; 95: 733-5.]