

## RÉFÉRENCES

10. Chambers J, Ames RS, Bergsma D, *et al.* Melanin-concentrating hormone is the cognate ligand for the orphan G-protein-coupled receptor SLC-1. *Nature* 1999; 400: 261-5.
11. Saito Y, Nothacker HP, Wang Z, Lin SHS, Leslie F, Civelli O. Molecular characterization of the melanin-concentrating-hormone receptor. *Nature* 1999; 400: 265-9.
12. Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, *et al.* Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature* 1999; 401: 282-6.
13. Nothacker HP, Wang Z, McNeill AM, *et al.* Identification of the natural ligand of an orphan G-protein-coupled receptor involved in the regulation of vasoconstriction. *Nat Cell Biol* 1999; 1: 383-5.
14. Mori M, Sugo T, Abe M, *et al.* Urotensin II is the endogenous ligand of a G-protein-coupled orphan receptor, SENR (GPR14). *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265: 123-9.
15. Liu Q, Pong SS, Zeng Z, *et al.* Identification of urotensin II as the endogenous ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPR14. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 266: 174-8.
16. Kawauchi H, Kawazoe I, Tsubokawa M, Kishida M, Baker BL. Characterization of melanin-concentrating hormone in chum salmon pituitaries. *Nature* 1983; 305: 321-3.
17. Vaughan JM, Fischer WH, Hoeger C, Rivier J, Vale W. Characterization of melanin-concentrating hormone from rat hypothalamus. *Endocrinology* 1989; 125: 1660-5.
18. Presse F, Nahon JL, Fischer WH, Vale W. Structure of the human melanin-concentrating hormone mRNA. *Mol Endocrinol* 1990; 4: 632-7.
19. Pearson D, Shively JE, Clark BR, *et al.* Urotensin II: a somatostatin-like peptide in the caudal neurosecretory system of fishes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 5021-4.
20. Conlon JM, O'Harte F, Smith DD, Tonon MC, Vaudry H. Isolation and primary structure of urotensin II from the brain of a tetrapod, the frog *Rana ridibunda*. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 188: 578-83.
21. Coulouarn Y, Lihrmann I, Jegou S, *et al.* Cloning of the cDNA encoding the urotensin II precursor in frog and human reveals intense expression of the urotensin II gene in motoneurons of the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15803-8.
22. Chartrel N, Conlon JM, Collin F, *et al.* Urotensin II in the central nervous system of the frog *Rana ridibunda*: immunohistochemical localization and biochemical characterization. *J Comp Neurol* 1996; 364: 324-39.
23. Coulouarn Y, Jegou S, Tostivint H, Vaudry H, Lihrmann I. Cloning, sequence analysis and tissue distribution of the mouse and rat urotensin II precursors. *FEBS Lett* 1999; 457: 28-32.
24. Tal M, Ammar DA, Karpuj M, Krizhanovsky V, Naim M, Thompson DA. A novel putative neuropeptide receptor expressed in neural tissue, including sensory epithelia. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 209: 752-9.
25. Marchese A, Heiber M, Nguyen T, *et al.* Cloning and chromosomal mapping of three novel genes, GPR9, GPR10, and GPR14, encoding receptors related to interleukin 8, neuropeptide Y, and somatostatin receptors. *Genomics* 1995; 29: 335-44.

## TIRÉS À PART

H. Vaudry.

## BRÈVES

■■■ **Tolérance et dépendance à la morphine: quel rôle pour l'endocytose des récepteurs ?** L'activation, par un ligand agoniste, d'un récepteur à sept domaines transmembranaires couplé aux protéines G (GPCR) entraîne sa phosphorylation et accélère son internalisation. Ce processus met en jeu les arrestines, protéines d'échafaudage qui chélatent le récepteur phosphorylé dans des vésicules d'internalisation associées au cytosquelette [1]. Cette endocytose diminue le nombre des récepteurs présents à la membrane, ce qui rend la cellule insensible à l'agoniste. Dans le cas des récepteurs opiacés, ce processus pourrait expliquer la survenue d'une tolérance aux opiacés observée en pratique clinique, mais elle n'explique pas le phénomène de dépendance. Or, des travaux récents montrent que la morphine n'induit pas l'endocytose des récepteurs opiacés [2]. A la lumière de ces travaux, Whistler *et al.* [3] ont émis l'hypothèse selon laquelle les propriétés addictives d'une substance seraient fonction du rapport entre son efficacité pharmacologique et sa capacité d'induire

l'endocytose des récepteurs, rapport appelé RAVE (*relative activity versus endocytosis*). Un RAVE élevé témoignerait de propriétés addictives importantes. Les auteurs ont testé cette hypothèse en utilisant la morphine et la méthadone, un faible agoniste opiacé utilisé en thérapeutique de substitution chez les patients toxicomanes et dont le potentiel addictif est réduit. La morphine active beaucoup plus efficacement les récepteurs opiacés que la méthadone, mais c'est l'inverse qui est vrai quant à la capacité de ces ligands d'induire la phosphorylation du récepteur, la séquestration de la  $\beta$ -arrestine au niveau du récepteur et son internalisation. Dans les modèles cellulaires utilisés, la méthadone induit beaucoup plus efficacement que la morphine le processus d'endocytose. Il faut certainement confirmer l'implication de RAVE dans la tolérance et la dépendance, mais d'ores et déjà le rôle de l'endocytose des récepteurs dans ces phénomènes est malmené par ces travaux [4]. Pour Whistler *et al.*, l'internalisation et la désensibilisation du récepteur n'expliqueraient pas la tolé-

rance et la dépendance mais protégeraient plutôt la cellule d'une exposition trop importante à la drogue. Cela ne se produit pas avec la morphine qui n'induit pas l'endocytose du récepteur. Dans ce cas, la cellule et les effecteurs intracellulaires sont en permanence exposés à la morphine. Cela pourrait induire une modification compensatoire de l'état d'équilibre des systèmes de signalisation, ce qui a été démontré dans le cas de la voie de l'AMP cyclique [5], par exemple, dans laquelle une surexpression des enzymes contrôlant cette cascade a été observée après application chronique de la morphine. L'état de dépendance résulterait de ces modifications.

- [1. Ferguson S, *et al.* *Science*, 1996; 271: 363-6.]  
[2. Keith DE, *et al.* *J Biol Chem* 1996; 271: 19021-4.]  
[3. Whistler JL, *et al.* *Neuron* 1999; 23: 737-46.]  
[4. Roth BL, Willins DL. *Neuron* 1999; 23: 629-31.]  
[5. Lane-Ladd SB, *et al.* *J Neurosci* 1997; 17: 7890-901.]