

Un deuxième gène codant pour la somatostatine est exprimé dans le cerveau

Le neuropeptide somatostatine a été initialement isolé à partir de l'hypothalamus de mouton en raison de son activité inhibitrice sur la sécrétion d'hormone de croissance par les cellules antéhypophysaires [1]. Le précurseur de la somatostatine peut engendrer, par un processus de protéolyse différentielle, deux formes moléculaires constituées de 28 ou de 14 acides aminés (S28 et S14) qui sont toutes deux biologiquement actives [2]. La séquence de la forme courte S14 a été totalement conservée au cours de l'évolution, des agnathes jusqu'aux mammifères [3-11] (figure 1). Les ADNc codant pour la prépro-somatostatine ont été caractérisés chez diverses espèces [12-15]. Chez les poissons téléostéens, un deuxième ADNc mis en évidence dans le pancréas code pour un précurseur qui contient une séquence analogue à la somatostatine, la [Tyr⁷, Gly¹⁰]S14 [16]. En revanche, chez les mammifères et d'une façon générale chez tous les tétrapodes, il était généralement admis qu'il n'existait qu'un seul gène codant pour la prépro-somatostatine [6]. Toutefois, en 1992, la découverte d'une deuxième forme de somatostatine, la [Pro², Met¹³]S14, dans le cerveau de la grenouille verte européenne *Rana ridibunda* [17] avait invalidé cette hypothèse (m/s n° 2, vol. 9, p 231). De plus, cette étude montrait pour la première fois que deux gènes codant pour des prépro-somatostatines étaient exprimés dans le cerveau. Il apparaissait donc que la somatostatine, au même titre que d'autres neuropeptides hypophysiotropes comme le GnRH [18] ou le CRF (m/s n° 2, vol. 12, p. 249) [19], appartenait à une famille multigénique. Il devenait alors raisonnable d'imaginer qu'il pourrait exister

deux ou plusieurs formes de précurseurs de somatostatine dans le cerveau des mammifères. De fait, une équipe américaine a récemment caractérisé l'ADNc codant pour un précurseur apparenté à celui de la somatostatine [20]. Le tétradécapeptide carboxy-terminal issu de ce précurseur, appelé *cortistatine* ou *CST14*, présente une forte similitude avec la somatostatine (figure 1). En particulier, la position des deux résidus Cys est conservée, ainsi que celle du térapeptide Phe-Trp-Lys-Thr dont la présence conditionne l'activité biologique de la somatostatine [21]. Le clivage de la prépro-cortistatine au niveau d'un doublet Lys-Arg est susceptible de donner naissance à un peptide de 29 acides aminés (CST29) qui n'est toutefois pas équivalent à la S28 puisqu'il n'existe pas d'analogie entre les séquences des peptides S28(1-12) et CST29 (1-13). Par ailleurs, les régions amino-terminales des précurseurs de la somatostatine et de la cortistatine ne présentent aucune identité apparente de séquence. Des résultats similaires ont été récemment obtenus chez la grenouille *Rana ridibunda* [22]: les deux variants de somatostatine qui ne diffèrent que par deux acides aminés en position 2 et 13 (figure 1), sont

issus de précurseurs qui ne présentent des analogies de séquence que dans la région C-terminale. La présence d'une proline en position 2 de la CST14 constitue un argument supplémentaire pour penser que ce peptide est homologue au variant [Pro², Met¹³]S14 identifié chez la grenouille.

La distribution des ARNm codant pour la prépro-cortistatine observée par hybridation *in situ*, indique que le gène n'est exprimé que dans le cortex cérébral et l'hippocampe [20], mais non dans l'hypothalamus qui est l'un des principaux sites de biosynthèse de la somatostatine. Au niveau de l'hippocampe, la prépro-cortistatine est exclusivement exprimée dans des interneurons GABAergiques [20]. Chez la grenouille, la situation apparaît sensiblement différente puisque les gènes codant pour les deux formes de prépro-somatostatine, bien qu'exprimés de façon différentielle, sont co-exprimés dans les mêmes régions de l'hypothalamus [22].

Plusieurs approches ont été utilisées pour déterminer l'action biologique de la cortistatine. Des études de liaison menées sur des cellules antéhypophysaires tumorales GH₄ ont montré que l'affinité de la CST14 pour les

S14	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys
SS2	Ala-Pro-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Lys-Thr-Phe-Thr-Met-Cys
CST14	Pro-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Lys-Thr-Phe-Ser-Ser-Cys-Lys

Figure 1. Comparaison des séquences des variants de somatostatine et de la cortistatine. S14: somatostatine [1]; SS2: variant [Pro², Met¹³]S14 caractérisé chez la grenouille [17]; CST14: cortistatine [21].

récepteurs hypophysaires de la somatostatine est identique à celle de la S14. De même, la CST14 et la S14 inhibent de façon identique la production d'AMPc induite par le VIP ou la TRH sur les cellules GH₄. Ces résultats indiquent que la cortistatine peut agir *via* les récepteurs de la somatostatine. En revanche, compte tenu de la localisation cérébrale des ARNm codant pour son précurseur, la cortistatine (contrairement à la somatostatine) ne semble pas devoir exercer d'action hypophysiotrope directe. Chez la grenouille, le variant de somatostatine [Pro², Met¹³]S14 présente une affinité plus importante pour les récepteurs de la somatostatine au niveau du système nerveux central [22]. De plus, compte tenu de la présence des ARNm codant pour les deux précurseurs de somatostatine dans le noyau hypothalamique ventral de la grenouille, il est vraisemblable que les deux variants participent au contrôle de l'activité des cellules adénohypophysaires.

La découverte de la cortistatine remet en question l'ensemble des données sur les actions corticales et hippocampiques de la somatostatine, car il est probable que les anticorps antisomatostatine qui ont été utilisés pour mesurer et localiser ce peptide reconnaissent également la cortistatine. Il faudra désormais faire la part des effets spécifiques des deux peptides dans la physiologie mais aussi la physiopathologie du système nerveux central. Dès 1980, Peter Davies avait montré que les concentrations de « somatostatine » étaient considérablement réduites dans le cortex et l'hippocampe de malades atteints de démence sénile de type Alzheimer [24]. Ces données préliminaires ont amplement été confirmées depuis et la spécificité de l'atteinte des interneurons « somatostatinerigiques », en relation avec l'état démentiel des patients [25], mise en évidence.

La cortistatine pourrait également être impliquée dans l'épilepsie. Ainsi, les neurones « somatostatinerigiques » des régions limbiques subissent des modifications morphologiques et biochimiques à la suite des convulsions expérimentalement induites qui sont très voisines de celles que l'on observe dans les épilepsies du lobe temporal

[26]. En particulier, une population d'interneurones « somatostatinerigiques » localisés dans le hile du gyrus dentelé de l'hippocampe dorsal dégénère relativement rapidement après l'induction des crises épileptiques chez le rat, alors que les neurones survivant au voisinage du champ ammonien CA1 (une sous-région de l'hippocampe) sont fonctionnellement activés [27]. Comme les neurones « somatostatinerigiques » du hile établissent des connexions symétriques, donc vraisemblablement inhibitrices, sur les dendrites des cellules granulaires, il est probable que l'activation de ces neurones représente un mécanisme anticonvulsivant endogène qui pourrait contrecarrer l'hyperexcitabilité du tissu épileptique. La perte de ces neurones pourrait alors être impliquée dans les séquelles à plus long terme, comme les crises spontanées récurrentes. Cette hypothèse est confortée par le fait que chez des rats ayant subi un effet d'embrasement (*kindling*), l'activité épileptique n'est pas présente si les neurones « somatostatinerigiques » sont activés mais elle est augmentée après injection d'anticorps « anti-somatostatine ».

L'ensemble de ces données démontre qu'il existe plusieurs gènes codant pour des variants de somatostatine dans le cerveau des tétrapodes. Alors que la région carboxy-terminale, biologiquement active a été très conservée, la région flanquante amino-terminale a fortement divergé au cours de l'évolution. Selon les groupes de vertébrés, les variants moléculaires sont soit présents dans les mêmes régions (et de ce fait agissent probablement sur les mêmes cellules cibles), soit exprimés dans des territoires distincts du cerveau où ils pourraient assurer des rôles physiologiques différents ■

RÉFÉRENCES

1. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973; 179: 77-9.
2. Böhlen P, Brazeau P, Benoit R, Ling N, Esch F, Guillemin R. Isolation and amino acid composition of two somatostatin-like peptides from ovine hypothalamus: somatostatin-28 and somatostatin-25. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 96: 725-34.

3. Spiess J, Rivier JE, Rodkey JA, Bennett CD, Vale W. Isolation and characterization of somatostatin from pigeon pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 2974-8.

4. Wang Y, Conlon JM. Neuroendocrine peptides (NPY, GRP, VIP, somatostatin) from the brain and stomach of the alligator. *Peptides* 1993; 14: 573-9.

5. Conlon JM, Hicks JW. Isolation and structural characterization of insulin, glucagon and somatostatin from the turtle, *Pseudemys scripta*. *Peptides* 1990; 11: 461-6.

6. Conlon JM. Somatostatin: aspects of molecular evolution. In: Epple A, Scanes CG, Stetson MH, eds. *Progress in comparative endocrinology*. New York: Wiley-Liss NP, 1990; 342: 10-5.

7. Wang Y, Youson JH, Conlon JM. Prosomatostatin-I is processed to somatostatin-26 and somatostatin-14 in the pancreas of the bowfin, *Amia calva*. *Regul Pept* 1993; 47: 33-9.

8. Conlon JM, Agoston DV, Thim L. An elasmobranchian somatostatin: primary structure and tissue distribution in *Torpedo marmorata*. *Gen Comp Endocrinol* 1985; 60: 406-13.

9. Sower SA, Chiang YC, Conlon JM. Polygenic expression of somatostatin in lamprey. *Peptides* 1994; 15: 151-4.

10. Conlon JM, Bondareva V, Rusakov Y, Plietskaya EM, Mynarcik DC, Whittaker J. Characterization of insulin, glucagon, and somatostatin from the river lamprey, *Lamprologus fluviatilis*. *Gen Comp Endocrinol* 1995; 100: 96-105.

11. Conlon JM, Askensten U, Falkmer S, Thim L. Primary structures of somatostatins from the islet organ of the hagfish suggest an anomalous pathway of post-translational processing of prosomatostatin-I. *Endocrinology* 1988; 122: 1855-9.

12. Shen LP, Pictet RL, Rutter WJ. Human somatostatin I: sequence of the cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 4575-9.

13. Travis GH, Sutcliffe JG. Phenol emulsion-enhanced DNA-driven subtractive cDNA cloning: isolation of low-abundance monkey cortex-specific mRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 1696-700.

14. Su CJ, White JW, Li WH, Luo CC, Frazier ML, Saunders GF, Chan L. Structure and evolution of somatostatin genes. *Mol Endocrinol* 1988; 2: 209-16.

15. Funckes CL, Minth CD, Deschenes R, Magazin M, Tavianini MA, Sheets M, Collier K, Weith HL, Aron DC, Roos BA, Dixon JE. Cloning and characterization of a mRNA-encoding rat preprosomatostatin. *J Biol Chem* 1983; 258: 8781-7.

16. Hobart P, Crawford R, Shen LP, Pictet R, Rutter WJ. Cloning and sequence analysis of cDNAs encoding two distinct somatostatin precursors found in the endocrine pancreas of anglerfish. *Nature* 1980; 280: 137-41.

RÉFÉRENCES

17. Vaudry H, Chartrel N, Conlon JM. Isolation of [Pro², Met¹³]somatostatin-14 from the frog brain reveals the existence of a somatostatin gene family in a tetrapod. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 188: 477-82.
18. Conlon JM, Collin F, Chiang YC, Sower SA, Vaudry H. Two molecular forms of gonadotropin-releasing hormone from the brain of the frog, *Rana ridibunda*: purification, characterization, and distribution. *Endocrinology* 1993; 132: 217-23.
19. Vaughan J, Donaldson C, Bittencourt J, Perrin MH, Lewis K, Sutton S, Chan R, Turnbull AV, Lovejoy D, Rivier C, Rivier J, Sawchenko PE, Vale W. Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor. *Nature* 1995; 378: 287-92.
20. de Lecea L, Criado JR, Prospero-Garcia O, Gautvik KM, Schweitzer P, Danielson PE, Dunlop CLM, Siggins GR, Henriksen SJ, Sutcliffe JG. A cortical neuropeptide with neuronal depressant and sleep-modulating properties. *Nature* 1996; 381: 242-5.
21. Rosenthal LE, Yamashiro DJ, Rivier J, Vale W. Structure-activity relationships of somatostatin analogs in the rabbit ileum and rat colon. *J Clin Invest* 1983; 71: 840-9.
22. Tostivint H, Lihmann I, Bucharles C, Vieau D, Coulouarn Y, Fournier A, Conlon JM, Vaudry H. Occurrence of two somatostatin variants in the frog brain: characterization of the cDNAs, distribution of the mRNAs and receptor-binding affinities of the peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 (sous presse).
23. Danguir J. Intracerebroventricular injection of somatostatin selectively increases paradoxical sleep in rats. *Brain Res* 1986; 367: 26-30.
24. Davies P, Terry RD. Cortical somatostatin-like immunoreactivity in cases of Alzheimer's disease and senile dementia of the Alzheimer type. *Neurobiol Aging* 1981; 2: 9-14.
25. Dournaud P, Delaère P, Hauw JJ, Epelbaum J. Differential correlation between neurochemical deficits, neuropathology and cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1995; 16: 817-23.
26. Robbins RJ, Brines ML, Kim JH, Adrian T, De Lanerolle N, Welsh S, Spencer DD. A selective loss of somatostatin in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1991; 29: 325-32.
27. Perez J, Vezzani AM, Civenni G, Tutka P, Rizzi M, Schüpbach E, Hoyer D. Functional effects of D-Phe-c[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂ and differential changes in somatostatin receptor messenger RNAs, binding sites and somatostatin release in kainic acid-treated rats. *Neuroscience* 1995; 65: 1087-97.

TIRÉS À PART

H. Vaudry.

Hervé Tostivint
Isabelle Lihmann
Christine Bucharles
Didier Vieau
Yolaine Coulouarn
Hubert Vaudry

Inserm U. 413, Institut Fédératif de Recherches Multidisciplinaires sur les Peptides, Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

Alain Fournier

Inrs-Santé, Université du Québec, Montréal, H9R1G6 Canada.

J. Michael Conlon

Regulatory Peptide Center, Department of Biomedical Sciences, Creighton University, School of Medicine, Omaha, NE 68178, États-Unis.

Pascal Dournaud
Robert Gardette
Cécile Viollet
Jacques Epelbaum

Inserm U. 159, 2 ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.

MÉTHODES D'ENREGISTREMENT ET D'ANALYSE DES STADES VEILLE-SOMMEIL CHEZ LES ENFANTS PRÉMATURÉS ET À TERME / METHODS FOR RECORDING AND ANALYSING SLEEP-WAKEFULNESS STATES IN PRETERM AND FULL-TERM INFANTS

L. Curzi-Dascalova, M. Mirmiran

Collection Techniques en...

Ouvrage bilingue : français-anglais, 1996, 136 p., 140 F

MALE GAMETES : PRODUCTION AND QUALITY

S. Hamamah, R. Mleusset (Ed)

Collection Research in...

1996, relié, 350 p., 360 F

VIELLISSEMENT, SANTÉ, SOCIÉTÉ

J.C. Henrard, S. Clément, F. Derriennic (Ed)

Collection Questions en santé publique

1996, 256 p., 200 F

ÂGE, TRAVAIL, SANTÉ

F. Derriennic, A. Touranchet, S. Volkoff (Ed)

Collection Questions en santé publique

1996, 420 p., 320 F

NOUVELLES TECHNOLOGIES DANS L'ÉDUCATION DES DÉFICIENTS VISUELS / NEW TECHNOLOGIES IN THE EDUCATION OF THE VISUALLY HANDICAPPED

D. Burger (Ed)

Coédition INSERM/John Libbey

Colloque, vol. 237, 1996, 350 p, 290 F.

Ouvrage en anglais avec résumés en français

LE DIABÈTE ET SES COMPLICATIONS DANS LA POPULATION FRANÇAISE

OSTÉOPOROSE

Stratégies de prévention et de traitement

Collection Expertise collective

1996, 250 p., 200 F

A PARAÎTRE...

NOUVELLES APPROCHES EN PHARMACOCINÉTIQUE ET BIODISTRIBUTION DU MÉDICAMENT - THÉRAPIE GÉNIQUE ANTISENS

J.M. Lhoste, C. Hélène (Ed)

Ecole d'été INSERM/INRA/CNRS

Collection Interactions chimie/biologie

Coédition INSERM/Tec et Doc Lavoisier

VIH ET CYTOKINES

M. Guenounou (Ed)

ESTIMATION DE L'INCIDENCE DES CANCERS EN FRANCE - 1983-1987

F. de Vathaire (Ed)

Collection Statistiques de santé


LES EDITIONS
INSERM

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE