

■■■■ **Le récepteur de la galanine: un pas dans la structure et un saut dans la localisation chromosomique.** Un peptide que l'on trouve chez les poissons, les reptiles, les amphibiens, les oiseaux, les insectes et les mammifères, un peptide qui contrôle la prise alimentaire, l'apprentissage, la mémoire, la douleur, le comportement sexuel, la motilité gastrointestinale, le rythme cardiaque, les sécrétions exocrines gastriques et pancréatiques, les sécrétions endocrines pancréatiques, hypothalamiques et hypophysaires ne peut échapper à l'intérêt de personne ; les plus avertis auront reconnu ici la galanine, neuropeptide ubiquitaire (29 acides aminés) présent dans le système nerveux central et périphérique. Aujourd'hui, à la suite du premier clonage de l'ADNc codant pour le récepteur humain de la galanine [1], la localisation du gène chez l'homme [2] et l'identification de régions spécifiques du récepteur impliquées dans la reconnaissance de la galanine [3] viennent d'être rapportées. Si la galanine n'appartient à aucune famille structurale de peptides, son récepteur est un membre de la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés à des protéines Gi/Go [1, 4]. En fonction des tissus cibles, l'activation du récepteur de la galanine conduit à une inhibition de l'adénylyl cyclase, une inhibition de la phospholipase C, l'ouverture de canaux potassiques sensibles à l'ATP et/ou la fermeture de canaux calciques sensibles au voltage. C'est en utilisant un ADNc de récepteur de galanine humain qu'une équipe australienne a déterminé la localisation du gène codant pour ce récepteur sur le chromosome 18 chez l'homme, dans une région (q23) proche des gènes codant pour le cytochrome b5 et la peptidase A. Par une étude de mutagenèse dirigée, a été établi le rôle essentiel de trois acides aminés (deux résidus histidine et un résidu phénylalanine des domaines transmembranaires VI et VII du

récepteur) dans la reconnaissance du ligand par le récepteur, la mutation de l'un d'entre eux étant suffisante pour abolir la liaison de la galanine. En outre, la seule mutation d'un résidu d'acide glutamique de la troisième boucle extracellulaire diminue fortement la liaison du peptide. L'ensemble des données apportées par des expériences de mutations ponctuelles dans le récepteur, assorties d'une modélisation, a permis de proposer un modèle d'interaction galanine-récepteur. Dans ce modèle, la région amino-terminale de la galanine, essentielle à l'activité du peptide, serait en contact direct avec les domaines transmembranaires VI et VII du récepteur alors que la région carboxy-terminale du peptide, moins importante fonctionnellement, interagirait plutôt avec l'extrémité amino-terminale extracellulaire du récepteur. Si, à ce jour, la galanine ne semble impliquée dans aucune maladie, on peut s'attendre à d'innombrables perturbations physiologiques en cas de mutation du peptide ou de son récepteur. En tout état de cause, l'importance physiologique de la galanine attire d'ores et déjà l'attention des laboratoires pharmaceutiques pour développer des agents thérapeutiques agonistes ou antagonistes en vue du traitement des maladies neurodégénératives.

[1. Habert-Ortoli E, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9780-3.]

[2. Nicholl J, *et al. Genomics* 1995; 30 : 629-30.]

[3. Kask K, *et al. EMBO J* 1996; 15: 236-44.]

[4. Burgevin MC, *et al. J Mol Neurosci* 1995; 6: 33-41.]

■■■■ **Le récepteur-détecteur du calcium (*calcium sensing receptor*) : cible de l'auto-immunité dans l'hypoparathyroïdie acquise.** La nature auto-immune de l'hypoparathyroïdie idiopathique, maladie qui résulte d'un déficit de la sécrétion d'hor-

mone parathyroïdienne (PTH), a été mise en évidence en 1966 [1]. Trente ans plus tard, une étude américaine vient enfin d'identifier les autoantigènes ciblés, qui ne sont autres que les récepteurs-détecteurs du calcium (Ca-SR) des cellules parathyroïdiennes [2]. Ces récepteurs, de découverte récente, ont un rapport éloigné avec les récepteurs métabotropiques du glutamate ; ils sont formés d'un grand domaine extracellulaire, d'un domaine transmembranaire à sept hélices potentielles, caractéristique des récepteurs couplés aux protéines G, et d'un domaine carboxyterminal intracellulaire qui a plusieurs sites potentiels de phosphorylation [3]. On comprend d'autant mieux les désordres et la gravité de l'hypoparathyroïdie acquise lorsque l'on sait que les récepteurs Ca-SR servent de "calciostat" à la cellule parathyroïdienne qui, en réponse à une chute de calcium extracellulaire, sécrète la PTH activatrice de la mobilisation du calcium osseux et de la réabsorption rénale de calcium. Ainsi, une étude, portant sur 25 cas d'hypoparathyroïdie acquise, démontre clairement la nature moléculaire des autoantigènes responsables de la réponse immunitaire : (1) Les sérums de sujets atteints interagissent spécifiquement avec une protéine de 120-140 kDa présente dans un extrait de glande parathyroïde humaine et, comme les IgG de lapin anti-Ca-SR, interagissent avec la protéine Ca-SR recombinante humaine de même poids moléculaire ; (2) les sérums positifs reconnaissent spécifiquement le domaine extracellulaire (et non cytosolique) de la protéine Ca-SR recombinante. En réalité, deux épitopes antigéniques de 60 kDa et 70 kDa, correspondant à l'état non glycosylé et glycosylé d'une même protéine, sont identifiés sur ce domaine extracellulaire ; (3) la préincubation des sérums des malades avec la protéine membranaire Ca-SR de cellules HEK-293 transfectées se traduit par une perte de réactivité vis-à-vis du domaine extracellulaire de la protéine recom-

## ■■■ BRÈVES ■■■

binante. Dans 56 % des cas étudiés d'hypoparathyroïdie acquise, une auto-immunité dirigée contre la région extracellulaire de la protéine Ca-SR des cellules parathyroïdiennes a été reconnue. Cependant, ce pourcentage est d'autant plus élevé que la maladie est récente, et concerne par ailleurs davantage les femmes, deux éléments caractéristiques des maladies auto-immunes. Si le rôle des auto-anticorps dans la pathogénie de l'hypoparathyroïdie acquise n'est pas connu, cette étude suggère une étroite relation entre ces éléments. Le développement d'un test diagnostique pour la maladie et l'utilisation de protéine antigénique recombinante comme agent thérapeutique sont, sans doute, les perspectives les plus importantes et les plus attendues de cette étude.

[1. Blizzard RM, *et al. Clin Exp Immunol* 1966; 1: 119-28.]

[2. Li Y, *et al. J Clin Invest* 1996; 97: 910-4.]

[3. Brown EM, *et al. Nature* 1993; 366: 575-80.]

## SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Séance du 19 juin 1996

## Résistance aux xénobiotiques

André PICOT (CNRS, GIF-SUR-YVETTE)  
Introduction

Jean-Baptiste BERGE et Nicole PASTEUR  
(INRA, ANTIBES/CNRS, MONTPELLIER)

Épidémiologie des gènes de résistance des insectes aux insecticides

Fabien CALVO (INSTITUT DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE, PARIS)

Aspects pharmacocinétiques et moléculaires de la résistance aux anticancéreux

Patrice COURVALIN (INSTITUT PASTEUR, PARIS)

Aspects moléculaires et épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques

Jacques LE BRAS (HÔPITAL CLAUDE-BERNARD/UNIVERSITÉ R. DESCARTES, PARIS)

Mécanismes et épidémiologie des résistances aux antipaludiques

La séance aura lieu à 16 h 00, à l'hôpital Sainte-Anne  
Salle de Conférence du Service du Professeur Loo  
7, rue Cabanis, 75014 Paris, France

## Une fonction « alimentaire » pour un neuropeptide décolorant ou le nouveau statut du MCH (melanin-concentrating hormone)

A l'ère des hamburgers, chips, Coca Cola, *pop-corns* et *ice cream*, on s'intéresse de plus en plus (et pour cause !) aux mécanismes de l'obésité et aux moyens de la contrôler. C'est ainsi, qu'aujourd'hui, un nouveau (vieux !) neuropeptide, le MCH (*melanin-concentrating hormone*), entre en lice dans la course contre (ou plutôt vers) ce fléau [1]. Comme si les neuropeptides centraux tels que la galanine, le NPY (*neuropeptide Y*), le CRH (*corticotropin-releasing hormone*) ou le GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), pour n'en citer que quelques-uns, ne suffisaient pas à eux tous à moduler le comportement alimentaire ! Identifié en 1983 chez le saumon, le MCH est un peptide neurohypophysaire cyclique de 19 acides aminés qui s'est distingué, avant tout, par son action régulatrice sur la (dé)pigmentation des cellules de la peau chez les poissons téléostéens, fonction essentielle pour le camouflage et donc la survie de l'animal [2]. Si le rôle physiologique du MCH, abondant dans l'hypothalamus des mammifères, est resté longtemps énigmatique, sa participation au contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien [2], de l'homéostasie des fluides [3] et ses effets comportementaux (anxiogénique et stimulant du comportement sexuel) [4] constituent les premières bases physiologiques de l'action du MCH chez les mammifères. Il faut ajouter à cela que l'identification récente de transcrits MCH dans le tractus gastrointestinal et génital du rat [5], laisse présager de nouvelles potentialités fonctionnelles pour ce neuropeptide. C'est au cours d'une étude visant à rechercher

de nouveaux peptides hypothalamiques impliqués dans la régulation de la masse corporelle que le MCH s'est révélé être un candidat potentiel pour cette fonction [1]. Le modèle de souris *ob/ob* génétiquement obèse, qui a permis d'identifier une protéine du tissu adipeux impliquée dans le contrôle du poids et de la prise alimentaire, la leptine [6], s'est révélé être un modèle de choix pour cette étude. Des ARN extraits d'hypothalamus, provenant de souris *ob/ob* et de leurs témoins hétérozygotes *ob/+*, ont été utilisés dans des expériences de PCR (utilisant jusqu'à 180 couples d'amorces nucléotidiques !) et l'analyse différentielle des produits obtenus ont permis d'identifier plusieurs ADNc ayant la particularité d'être exprimés exclusivement et/ou spécifiquement enrichis dans les échantillons issus des souris *ob/ob*. C'est parmi ceux-ci que l'ADNc du MCH a été isolé et il s'est avéré, à l'aide d'une technique quantitative et plus résolutive, que les souris obèses exprimaient le transcrit MCH à une concentration augmentée de 50 à 80 % par rapport aux souris témoins. Une analyse de l'influence nutritionnelle sur l'expression du MCH chez des souris témoins *+/+*, hétérozygotes *ob/+* et homozygotes *ob/ob*, nourries et après un jeûne de 24 heures a montré: (1) à l'état nourri, les souris *ob/+* et *ob/ob* expriment davantage de MCH que les témoins *+/+* qui en expriment très peu; (2) le jeûne augmente cette expression dans les trois groupes d'animaux; (3) dans les deux situations nutritionnelles, la quantité d'ARNm codant pour le MCH est