

4. Vallarino M, Feuilloley M, D'Aniello B, Rastogi RK, Vaudry H. Distribution of FMRFamide-like immunoreactivity in the brain of the lizard *Podarcis sicula*. *Peptides* 1994; 15: 1057-65.
5. Roth BL, Disimone J, Majane EA, Yang HYT. Elevation of arterial pressure in rats by two new vertebrate peptides FLFQPQRF-NH₂ and AGE-GLSSPFWSLAAPQRF-NH₂ which are immunoreactive to FMRF-NH₂ antiserum. *Neuropeptides* 1987; 10 : 37-42.
6. Wong TM, Greenberg MJ, Tse SYH. Cardiovascular effects of intraventricular injection of FMRFamide, met-enkephalin and their common analogs in the rat. *Comp Biochem Physiol* 1985; 81: 175-9.
7. Gayton RJ. Mammalian neuronal actions of FMRFamide and the structurally related opioid Met-enkephalin-Arg-Phe. *Nature* 1982; 298: 275-6.
8. Guzman A, Legendre P, Allard M, Geoffire S, Vincent JD, Simonnet G. Electrophysiological effects of FLFQPQRFamide, an endogenous brain morphine modulating peptide on cultured mouse spinal-cord neurons. *Neuropeptides* 1989; 14: 253-61.
9. Tang J, Yang HYT, Costa E. Inhibition of spontaneous and opiate-modified nociception by an endogenous neuropeptide with Phe-Met-Arg-Phe-NH₂-like immunoreactivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81 : 5002-5.
10. Zhu XZ, Raffa RB. Low affinity inhibition of opioid receptor binding by FMRFamide. *Neuropeptides* 1986; 8: 55-61.
11. Raffa RB, Heyman J, Porreca F. Intrathecal FMRFamide (Phe-Met-Arg-Phe-NH₂) induces excessive grooming behavior in mice. *Neurosci Lett* 1986; 65: 94-8.
12. Belkin KJ, Abrams TW. FMRFamide produces biphasic modulation of the LFS motor neurons in the neural circuit of the siphon withdrawal reflex of *Aplysia* by activating Na⁺ and K⁺ currents. *J Neurosci* 1993; 13: 5139-52.
13. Green KA, Falconer SWP, Cottrel GA. The neuropeptide Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ (FMRFamide) directly gates two ion channels in an identified *Helix* neuron. *Pflügers Arch* 1994; 428: 232-40.
14. Lingueglia E, Champigny G, Lazdunski M, Barbry P. Cloning of the amiloride-sensitive FMRFamide peptide-gated sodium channel. *Nature* 1995; 378: 730-3.
15. Canessa CM, Horisberger JD, Rossier BC. Epithelial sodium channel related to proteins involved in neurodegeneration. *Nature* 1993; 361: 467-70.
16. Lingueglia E, Voillein N, Waldmann R, Lazdunski M, Barbry P. Expression cloning of an epithelial amiloride-sensitive Na⁺ channel. A new channel type with homologies to *Caenorhabditis elegans* degenerins. *FEBS Lett* 1993; 318: 95-9.
17. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD, Rossier BC. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature* 1994; 367: 463-7.
18. Chalfie M, Wolinski E. The identification and suppression of inherited neurodegeneration in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1990; 345: 410-6.
19. Driscoll M, Chalfie M. The *meo-4* gene is a member of a family of *Caenorhabditis elegans* genes that can mutate to induce neuronal degeneration. *Nature* 1991; 349: 588-93.
20. Huang M, Chalfie M. Gene interactions affecting mechanosensory transduction in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1994; 367: 467-70.
21. Waldmann R, Champigny G, Lazdunski M. Functional degenerin-containing chimeras identify residues essential for amiloride-sensitive Na⁺ channel function. *J Biol Chem* 1995; 270: 11735-37.
22. Raffa RB. The action of FMRFamide (Phe-Met-Arg-Phe-NH₂) and related peptides on mammals. *Peptides* 1988; 9: 915-22.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Une enzyme sensible aux variations jour/nuit ou l'histoire de la mélatonine et de sa synthèse...** Les bases moléculaires et anatomiques déterminant l'organisation des rythmes circadiens et saisonniers sont complexes et mettent en jeu des structures cérébrales spécifiques [1]. Parmi celles-ci, la glande pinéale (épiphyse), siège de la synthèse de mélatonine, est reconnue jouer un rôle important dans ces phénomènes biologiques mais aussi dans la reproduction, le vieillissement et le sommeil. Chez les vertébrés, la variation de la concentration plasmatique de mélatonine, qui décuple au cours de la nuit, est la conséquence directe de l'activité d'une enzyme clé de la synthèse de mélatonine, la sérotonine N-acétyltransférase (NAT). Cette enzyme, localisée principalement dans la glande pinéale mais également dans la rétine chez certains vertébrés, est rapidement inactivée chez des animaux exposés à la lumière au cours de la nuit. Le contrôle de son activité est très complexe et dépend principalement d'une structure localisée au niveau de l'hypothalamus, le noyau suprachiasmatique, qui est lui-même la cible d'une voie nerveuse issue de la rétine, le tractus rétinohypothalamique. Il est admis qu'en aval de cette cascade de voies de signalisation, l'activité de la NAT est modulée directement par l'activation de récepteurs α et β adrénergiques au niveau de la glande pinéale (*m/s n° 11, vol. 9, p. 1253*). Le clonage de cette enzyme vient d'être réalisé par deux équipes américaines (Baltimore et Bethesda, MD, USA) [2, 3]. Le clonage, chez le rat, fondé sur une stratégie différentielle utilisant des ARNm de glandes pinéales d'animaux sacrifiés le jour ou la nuit, permet d'obtenir un transcrite (enrichi dans les tissus prélevés la nuit) codant pour une protéine de 23 kDa, constituée de 205 acides aminés et contenant plusieurs sites potentiels de phosphorylation [2]. Des cellules, transfectées avec ce transcrite, possèdent une activité enzymatique tout à fait spécifique de la NAT. Alors que l'ARNm codant pour cette protéine est retrouvé en abondance dans la glande pinéale, il est très faiblement présent dans l'œil et le testicule. Dans la glande pinéale, il est détecté exclusivement la nuit (avec un pic 3 à 5 heures après le début de l'obscurité) et diminue progressivement jusqu'à redevenir nul le jour, c'est-à-dire environ une heure après le début de la période lumineuse.

L'expression quantitative et temporelle de l'ARNm codant pour NAT coïncide tout à fait avec les variations de l'activité de la NAT mesurée dans la glande pinéale, activité pouvant atteindre 150 fois le niveau basal. Cela suggère que le déclin brutal de l'activité de NAT observé avec la levée du jour est la conséquence directe de l'arrêt de la transcription, l'enzyme étant ensuite rapidement inactivée par un mécanisme de régulation post-traductionnel et/ou protéolytique. C'est en utilisant une stratégie de clonage par expression que l'ADNc codant pour l'enzyme NAT de mouton a été isolé [3]. La protéine de mouton, qui présente 75% d'analogie de séquence avec la protéine de rat, est produite majoritairement au niveau de la glande pinéale et, plus faiblement, au niveau de la rétine, du cerveau et de l'hypophyse. Alors que la quantité d'ARNm de NAT dans la glande pinéale de mouton ne fait que doubler durant la nuit, l'activité de l'enzyme augmente jusqu'à 7 fois dans le même temps, situation révélatrice d'une importante modulation traductionnelle ou post-traductionnelle. Ces différences observées entre le rat et le mouton se répercutent sur la sécrétion de mélatonine; chez le rat, un délai est observé entre son exposition à l'obscurité et la synthèse de mélatonine, alors qu'aucun délai entre ces deux faits n'est observé chez le mouton. Cette situation illustre remarquablement la modulation stricte de NAT par les conditions environnementales et signe l'importance de l'étude de cette enzyme. Si la protéine NAT ne présente aucune analogie de séquence avec d'autres protéines connues, elle contient cependant deux motifs communs à d'autres acétyltransférases. La NAT semble appartenir à une nouvelle famille d'enzymes, qui a probablement émergé tardivement dans l'évolution, en rapport avec l'évolution de la mélatonine comme facteur photochimique. Le clonage de l'ADNc de NAT pourrait déboucher sur le développement d'outils thérapeutiques capables de moduler les fonctions vitales sensibles à la mélatonine.

- [1. Mick G, Jouvet M. *médecine/ sciences* 1995; 11: 52-61.]
- [2. Borjigin J, et al. *Nature* 1995; 378: 783-5.]
- [3. Coon S, et al. *Science* 1995; 270: 1981-3.]