

■■■■ **Clonage et expression des récepteurs des molécules odorantes.**

La perception des molécules odorantes résulte de leur association avec des récepteurs spécifiques exprimés par les neurones de l'épithélium olfactif nasal. Chez le rat, une grande famille de gènes code pour des récepteurs potentiels couplés aux protéines G [1] (*m/s n° 6, vol. 7, p. 616*). En utilisant des oligonucléotides dégénérés choisis sur la base des séquences connues de ces gènes, de nouveaux membres de cette famille ont été clonés par amplification génique [2]. Tous appartiennent à la superfamille des récepteurs membranaires couplés aux protéines G et leur expression est limitée aux neurones de l'épithélium olfactif. L'identification fonctionnelle de ces protéines a nécessité l'étude de leurs interactions avec les substances odorantes et de la production du second messager par l'intermédiaire des protéines G couplées. Deux clones (OR5 et OR12) ont été exprimés par le baculovirus dans les cellules Sf9 dont les membranes sont ensuite préparées pour étudier la production d'AMPc et d'inositol triphosphate (IP3) par les différentes classes de ligands odorants. Après une stimulation d'une seconde par certaines substances odorantes à des concentrations submolaires, les préparations membranaires des cellules exprimant le récepteur OR5 révèlent une augmentation de la concentration d'IP3. Aucune modification d'AMPc n'est observée après stimulation des cellules exprimant l'un ou l'autre des récepteurs. L'interaction ligand-récepteur OR5 doit être large puisque des substances odorantes diverses stimulent la production d'IP3 avec une efficacité variable. Les molécules odorantes à groupement aldéhyde sont les plus actives dans ce système. L'inefficacité du second récepteur (OR12) à transmettre un signal intracellulaire peut refléter une spécificité stricte vis-à-vis d'un ligand non utilisé dans cette étude. Il est possible que des sous-familles de gènes codent pour des récepteurs ayant des spécificités pour des struc-

tures très différentes. Les membres d'une même famille reconnaîtraient alors des variations plus subtiles entre molécules odorantes d'un même groupe.

[1. Buck L, *et al. Cell* 1991 ; 65 : 175-87.]

[2. Raming K, *et al. Nature* 1993 ; 361 : 353-6.]

■■■■ **L'hypothalamus est très sensible à la radiothérapie.**

Il est courant que des patients traités par radiothérapie pour des tumeurs cérébrales ou cranio-faciales présentent secondairement des troubles neuroendocriniens, parmi lesquels prédomine une déficience en hormone de croissance. L'étude présentée par Constine *et al.* [1] (University of Rochester, New York, USA) établit un constat assez inquiétant de ces troubles. Le suivi de 32 patients irradiés depuis deux à treize ans les conduit, en effet, à conclure que 28 % présentent une déficience thyroïdienne et 62 % une baisse des taux d'hormones circulantes. Parmi les 23 patients traités uniquement dans la région cérébrale — et qui évitent donc une irradiation thyroïdienne directe —, 65 % présentent un hypothyroïdisme d'origine hypothalamique ou hypophysaire. Les troubles gonadiques et surrénaliens sont également nombreux, démontrant l'existence d'un dysfonctionnement multiple de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La conclusion des auteurs est qu'il faut soigneusement se méfier de l'apparition de ces troubles — nécessitant la mise en place d'un traitement substitutif — lors de toute radiothérapie crânienne ou faciale, même lorsque la tumeur n'a pas directement de retentissement sur l'hypothalamus ou l'hypophyse.

[1. Constine LS, *et al. N Engl J Med* 1993 ; 328 : 87-94.]

■■■■ **Un répresseur de la fonction des récepteurs des stéroïdes dans la levure.** Plusieurs travaux récents tendent à montrer que la levure est un

modèle particulièrement utile pour l'étude des récepteurs des stéroïdes. Comme nous l'avons rapporté récemment (*m/s n° 1, vol. 9, p. 106*), plusieurs facteurs nécessaires à l'induction de la transcription dans la levure forment un complexe multimoléculaire avec le récepteur des glucocorticoides [1]. Le rôle de ces facteurs pourrait être de lever l'inhibition de la transcription résultant de la structure chromatinienne. Un autre travail, réalisé par D. P. McDonnell (San Diego, CA, USA) en collaboration avec Bert O'Malley (Houston, TX, USA) [2], a permis de mettre en évidence un répresseur de la fonction des récepteurs de l'œstradiol et de la progestérone. Cette protéine SSN6 a déjà été impliquée dans plusieurs fonctions physiologiques, comme la répression par le glucose et la différenciation du type sexuel chez la levure. Elle pourrait réprimer, directement ou indirectement, une des fonctions activatrices de la transcription des récepteurs des stéroïdes (appelée TAF 1). En effet, dans une souche de levure mutée dans le gène SSN6, un fragment de récepteur à l'œstradiol contenant le domaine de liaison à l'ADN et la région TAF 1 est actif alors qu'il ne l'est pas dans la souche sauvage. De plus, l'œstradiol a une efficacité accrue d'environ quatre ordres de grandeur dans les souches mutées contenant le récepteur complet par rapport à la souche sauvage exprimant le même récepteur. L'efficacité des anti-œstrogènes est également augmentée dans ces conditions. L'intérêt de ces résultats, aussi remarquables soient-ils, dépendra surtout de la possibilité de les transposer chez les mammifères. La mise en évidence de facteurs répresseurs sensibles à l'environnement métabolique et pouvant interagir avec les récepteurs des stéroïdes sera tout particulièrement recherchée.

[1. Yoshinaga SK, *et al. Science* 1992 ; 258 : 1598-604.]

[2. McDonnell DP, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 10563-7.]