

Un nouveau récepteur au GABA dans le cervelet, sélectif pour un « antagoniste de l'alcool »

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par
Pascale Briand
Jean-Claude Dreyfus
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Dominique Labie*
Claude Matuchansky
Marc Peschanski

* Directeur de recherche Inserm, ICGM, 24 rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

1. Lüddens H, Pritchett DB, Köhler M, *et al.* Cerebellar GABA receptor selective for a behavioural alcohol antagonist. *Nature* 1990 ; 346 : 648-51.
2. Uusi-Oukari M, Korpi ER. Diazepam sensitivity of an imidazobenzodiazepine ³H Ro 15-4513, in cerebellar membranes from two rat lines developed for high and low alcohol sensitivity. *J Neurochem* 1990 ; 54 : 1980-7.
3. Pritchett DB, Seeburg PH. γ aminobutyric acid receptor α subunit creates novel type II benzodiazepine receptor pharmacology. *J Neurochem* 1990 ; 54 : 1802-4.

m/s n° 9, vol. 6, novembre 90

En 1987, de grands espoirs avaient été soulevés par un médicament capable de supprimer les effets de l'alcool sur le comportement (*m/s* n° 4, vol. 3, p. 234). Le fait qu'il ne diminuait en rien la toxicité de l'alcool a conduit à y renoncer. Des travaux récents annoncent la renaissance de ce Ro 15-4513 produit par Hoffmann-Laroche ; pas, ou pas encore, sur le plan thérapeutique, mais en pharmacologie, en raison de son effet spécifique sur certains récepteurs de l'acide γ aminobutyrique (GABA). Cet agent est une imidazobenzodiazépine, qui marque le récepteur par photo-affinité. Ces interactions, analysables par l'effet des agonistes et des antagonistes, ainsi que par les variations des sous-unité α , β et γ constitutives des récepteurs, ont été décrites en détail dans *m/s* par Bacon et Viennot (*m/s* n° 8, vol. 6, p. 770-7). Une équipe allemande de Heidelberg [1] a mis récemment en évidence une sous-unité nouvelle qu'elle a nommée $\alpha 6$. Son clonage à partir de cervelet de rat, en a permis le séquençage nucléotidique. Le polypeptide de 434 acides aminés a une homologie de 60 % avec les autres variants α déjà connus. La principale caractéristique est que sa présence est limitée au cervelet. Pour en étudier les propriétés pharmacologiques, on a utilisé des cellules humaines transfectées avec des vecteurs génétiques commandant la synthèse des sous-unités $\alpha 6$, $\beta 2$ et $\gamma 2$, ou bien de la structure classique $\alpha 1$, $\beta 2$, $\gamma 2$. Les différences des sites de reconnaissance sont considérables. Lorsque la sous-unité $\alpha 6$ est présente, la seule benzodiazépine qui se fixe avec une forte affinité est le Ro 15-4513, que les autres diazépines ne peuvent pas déplacer. Des anticorps spécifiques contre $\alpha 6$ réagissent avec une bande protéique de 57 kDa provenant de cervelet de rat. Cependant le cervelet contient aussi des récepteurs à sous-unité $\alpha 1$.

Les résultats que nous rapportons ici montrent l'existence d'un nouveau type de récepteur de GABA_A exprimé uniquement par les cellules granulaires du cervelet. Deux conséquences principales découlent de cette découverte : 1) Le nouveau récepteur semble impliqué dans la détérioration motrice provoquée par l'alcool et empêchée par le Ro 15-4513. Les travaux les plus importants à cet égard sont ceux de Uusi-Oukari et Korpi [2], qui ont étudié deux lignées cellulaires de rat, différant par leur sensibilité à l'éthanol comme au diazépam : l'affinité pour le diazépam d'une protéine cérébelleuse de 57 kDa, marquée par le Ro 15-4513, n'est pas la même dans les deux lignées. Les résultats de Lüddens *et al.* [1] sont en accord avec l'idée que cette protéine représenterait la sous-unité $\alpha 6$ des granules du cervelet et que c'est sur les récepteurs du cervelet que s'exercerait essentiellement l'action « anti-alcool » du Ro 15-4513. 2) Les nouveaux résultats décrits dans cette étude conduisent les auteurs à remettre en cause la classification des récepteurs du GABA_A [3], et à baser celle-ci, non plus sur leurs propriétés pharmacologiques mais sur leur composition moléculaire.

J.-C. D.