m/s MINI-SYNTHÈSE

médecine/sciences 1997 ; 13 : 1028-33

Neurobiologie, neuropathologie

Neuromodulation des canaux calciques : une interaction peut en cacher une autre !

L'activité des canaux ioniques peut être modulée à court terme par différents mécanismes inhibiteurs ou facilitateurs. Ces grandes voies de régulation, souvent définies sous le terme « neuromodulation », sont des éléments de la plasticité du système nerveux. Dans ce contexte, le contrôle de l'activité des canaux calciques revêt un intérêt physiologique primordial. Ces canaux participent, de concert avec les autres perméabilités membranaires, à l'excitabilité cellulaire et, de plus, ils engendrent une augmentation transitoire de la concentration calcique cytosolique à l'origine de nombreux événements physiologiques tels que la libération de neurotransmetteurs, l'activation ou l'inhibition d'activités enzymatiques, la contraction musculaire, ou la prolifération cellulaire. Les modulations des canaux calciques par l'activité électrique, les phosphorylations, ou encore les protéines G sont considérées comme des éléments essentiels de leur régulation [1].

Il est généralement admis que ces diverses modulations impliquent une interaction directe avec le canal calcique ou avec une protéine associée. Cependant l'aspect moléculaire de ces interactions reste difficile à étudier par l'exploration électrophysiologique sur des neurones isolés. En effet ces neurones expriment à leur surface tout un répertoire de canaux ioniques parmi lesquels on retrouve plusieurs types de canaux calciques difficiles à isoler les uns des autres. Le clonage des gènes codant pour les sous-unités de ces différents canaux calciques, ainsi que leur expression fonctionnelle dans divers systèmes cellulaires, ont constitué une étape déterminante pour comprendre leur diversité moléculaire et analyser leurs propriétés spécifiques. Ces canaux sont formés d'un complexe de sous-unités, avec une sous-unité α1 principale formant le pore du canal à travers lequel transitent les ions calcium, associée à des sous-unités régulatrices (α2-δ et β) qui modulent le fonctionnement de la sous-unité α1. Six gènes codant pour des sous-unités α1 ont été identifiés, dont cinq sont exprimés dans le système nerveux (α_{1A}, α_{1B}, α_{1C}, α_{1D}, et α_{1E}). Chacun de ces gènes engendre plusieurs isoformes par épissage alternatif. Un gène de sous-unité α2-δ et quatre pour la sous-unité β ont également été identifiés (*voir* pour revue [2]). Cette profusion de structures qui constituent cette famille de molécules, ainsi que leur localisation tissulaire et cellulaire différentielle dans le système nerveux, semble correspondre à une spécialisation fonctionnelle propre à chaque isotype de canal.

Une série de travaux récents apportent un éclairage nouveau sur la modulation des canaux calciques neuronaux par les protéines G et le rôle régulateur de la sous-unité β du canal. L'inhibition de l'activité des canaux calciques, après activation de récepteurs membranaires couplés aux protéines G, a été identifiée dans divers neurones du système nerveux central et périphérique et a été abondamment décrite dans la littérature. Cette voie concerne bon nombre de neurotransmetteurs et d'hormones (*figure 1*, voir aussi [3]). Elle affecte préférentiellement les canaux calciques présynaptiques qui sont responsables de la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Cette modulation inhibitrice a pour conséquence principale une réduction du fonctionnement de la synapse affectée. A titre d'exemple, l'inhibition rapide des courants calciques présynaptiques, relayée par les récepteurs opioïdes *via* une protéine G, contribue à l'effet analgésique des morphiniques [4]. Il restait cependant à définir la nature des interactions moléculaires sous-jacentes, allant de l'activation des protéines G à l'inhibition des canaux calciques. Bien qu'il soit connu que cet effet est extrêmement rapide (de l'ordre de la seconde) et limité à l'environnement membranaire très proche du canal, l'hypothèse d'une interaction directe entre la protéine G et le canal n'avait jamais été démontrée.

Spécificité de l'interaction entre protéines G et différents canaux calciques

Ce problème a pu être abordé en reconstituant cette régulation (récepteur/protéine G/canal) dans une cellule hôte, comme l'ovocyte de Xénope, dépourvue naturellement de ces canaux et récepteurs. Cette première étude a permis de mettre en évidence la spécificité de cette modulation en montrant que seuls les canaux présynaptiques α_{1A} et α_{1B} sont inhibés après activation des récepteurs couplés aux protéines G [5, 6] ; cet effet plus marqué sur les canaux α_{1B} que sur les canaux α_{1A} (inhibitions respectives de 50 % et 20 %, voir *figure 1B*). Comme dans les neurones, cette inhibition se développe très rapidement et implique des protéines Gi ou Go ; cet effet est bloqué par la toxine pertussis (PTX)

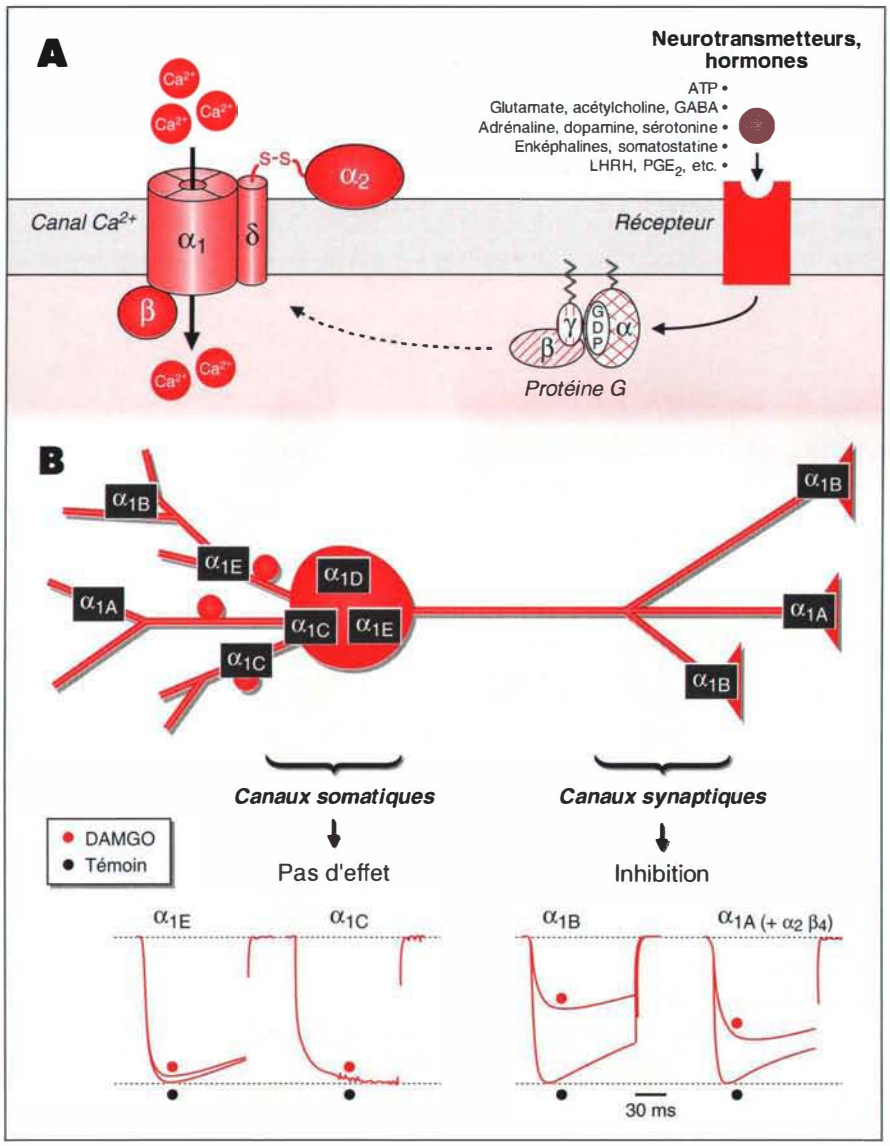

Figure 1. ***Caractéristiques générales des canaux calciques dépendants du potentiel et de leur interaction avec les protéines G. A.*** *À gauche est représentée la structure multimérique des canaux Ca^{2+} avec une sous-unité principale (α_1) formant le pore du canal par lequel transitent les ions Ca^{2+}, associée à une sous-unité α_2-δ et à une sous-unité β cytoplasmique. À droite est schématisée la voie de régulation des canaux calciques par les protéines G hétérotrimériques (α, β, γ) suite à l'activation d'un récepteur membranaire.* ***B.*** *Cette modulation, visualisée ici grâce à la stimulation du récepteur μ des opioïdes par une enképhaline synthétique (DAMGO, [D-Ala2,N-Me-Phe4,Gly5-ol]enkephalin), affecte de façon différentielle les sous-types de canaux calciques exprimés au niveau synaptique (α_{1A} et α_{1B}) avec un effet plus marqué sur α_{1B} (–50 % à –60 %) que sur α_{1A} (– 20 %). Les autres canaux somatiques étudiés (α_{1E} et α_{1C}) ne sont pas sensibles à cette régulation. À noter également sur la figure, le ralentissement des cinétiques d'activation qui accompagne l'inhibition des courants correspondant à α_{1B} et α_{1A}. Chaque sous-unité α1 est associée aux sous-unités α2 et β4 et, pour faciliter leur comparaison, les courants sont normalisés. Leurs amplitudes respectives varient entre 0,5 et 1,5 nA. (Résultats d'après [5].)*

ou par la fixation de GDPβS sur la sous-unité Gα [5]. Inversement, l'activation des protéines G par le GTPγS reproduit le même effet que l'activation du récepteur.

Quelle(s) sous-unité(s) de la protéine G est responsable de l'effet ?

Comme cela a été observé dans les neurones [7], cette voie de modulation reconstituée est sous la dépendance étroite du potentiel membranaire. Cela traduit le fait que l'inhibition du courant calcique est d'autant plus grande que la dépolarisation activant le canal est faible. La conséquence de cette propriété intrinsèque est que l'inhibition du courant activé par une dépolarisation modérée peut être levée par une brève transition à un potentiel fortement dépolarisé. Cela est mimé expérimentalement en appliquant une prédépolarisation comme montré sur la *figure 2A*. Selon le schéma proposé d'une interaction directe entre la protéine G et le canal, cet effet est interprété comme le décrochage de la protéine G du canal en réponse à une forte dépolarisation. Cette dissociation entre la protéine G et le canal persiste transitoirement lors du retour à un potentiel moins dépolarisé, avant que la protéine G ne se fixe à nouveau au canal, ce qui se manifeste par une inhibition progressive du courant au cours de la dépolarisation. Cette levée d'inhibition décrite en terme de « facilitation » est utilisée comme test pour distinguer le rôle des différentes sous-unités constituant les protéines G. Ainsi, l'application intracellulaire et en excès du dimère $G_{\beta\gamma}$ purifié permet, en utilisant le protocole décrit précédemment, d'observer un processus de facilitation identique à celui induit par l'activation du récepteur ([8], *figure 2B*). En surexprimant le dimère $G_{\beta\gamma}$ dans des neurones, des travaux récents ont abouti à la même conclusion, en montrant que seul le dimère $G_{\beta\gamma}$ est responsable de l'inhibition des canaux calciques [9, 10] ; ils ont remis en cause, par la même occasion, le dogme des années 1980 qui énonçait que la seule sous-unité Gα était responsable de l'action des protéines G.

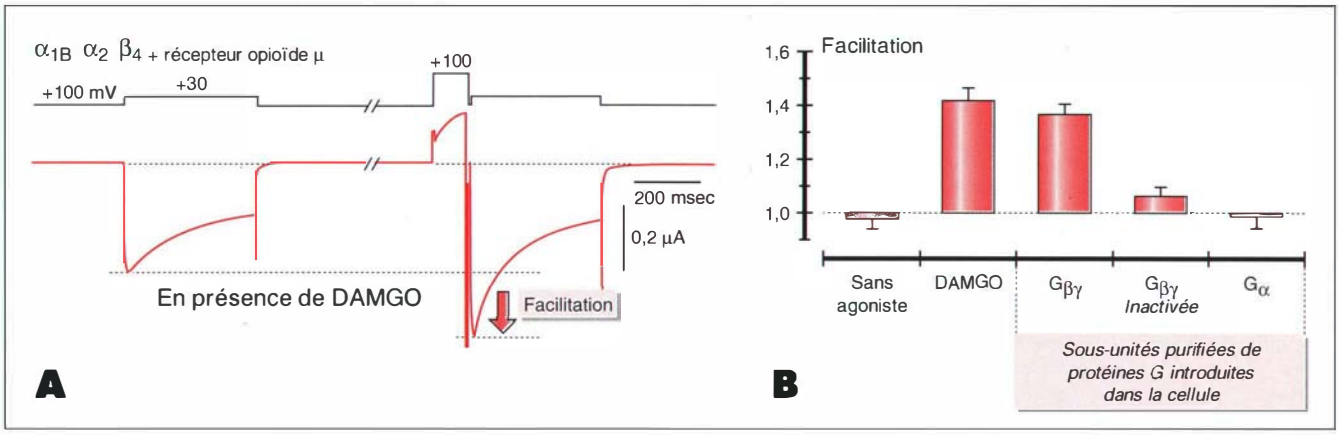

Figure 2. ***Influence du potentiel sur l'effet des protéines G et sous-unités responsables de l'effet fonctionnel sur les canaux calciques. A.*** *Une caractéristique de cette voie de régulation est que l'inhibition du courant est plus marquée pour des faibles dépolarisations. Une levée partielle de l'inhibition est ainsi observée lorsque la dépolarisation qui active le courant est précédée par une forte prédépolarisation. Cet effet, montré pour α_{1B}, est décrit en terme de « facilitation » dépendante des protéines G. L'expérience montrée représente un courant activé par une dépolarisation de – 100 à + 30 mV en présence de DAMGO ([D-Ala2,N-Me-Phe4,Gly5-ol]enkephalin, qui a induit une inhibition d'environ 50 % de l'activité du canal comme montré dans la* figure 1B*). Le processus de facilitation est alors mis en évidence par une forte prédépolarisation (de –100 à +100 mV) qui lève partiellement l'inhibition induite par le DAMGO (D'après [5].)* ***B.*** *Utilisation de cette propriété de facilitation pour déterminer la sous-unité du complexe hétérotrimérique des protéines G responsable de l'inhibition des canaux Ca^{2+}. L'histogramme montre que la facilitation n'est observée qu'en présence de l'agoniste et lorsque le dimère $G_{\beta\gamma}$ est introduit dans la cellule, montrant que ce dimère est responsable de la modulation des canaux Ca^{2+}. (D'après [8].)*

Interactions en jeu : une compétition avec la sous-unité β du canal

Les sous-unités régulatrices du canal et notamment la sous-unité β jouent un rôle modulateur essentiel au niveau du fonctionnement du canal calcique [2] mais aussi de ses régulations. Ainsi, des travaux récents ont montré que la présence d'une sous-unité β était indispensable au développement de la facilitation du courant calcique observé avec le canal formé de la sous-unité α_{1C} [11] ; elle est dépendante du potentiel et module aussi l'effet de la protéine kinase C sur α_{1E} [12]. Il apparaissait donc intéressant d'examiner son intervention dans la modulation des canaux calciques par les protéines G. L'utilisation d'oligonucléotides antisens dirigés contre la sous-unité β dans des neurones, ou son omission lors de la reconstitution de cette modulation dans un modèle d'expression, montrent que l'inhibition du courant calcique induite par la protéine G est beaucoup plus marquée en absence de sous-unité β ([5, 13], *figure 3A*). Ces résultats ont permis de formuler l'hypothèse que la protéine $G_{\beta\gamma}$ et la sous-unité β du canal entrent en compétition pour un site de fixation proche ou identique au niveau de la sous-unité α_1 ([5], *figure 3B*). Le site d'interaction de forte affinité entre α_1 et β (AID) ayant été localisé sur la boucle intracellulaire d'α1 reliant les domaines transmembranaires I et II [14], une interaction avec $G_{\beta\gamma}$ a été recherchée à ce niveau. Dans le même temps, on a identifié un site consensus de fixation de $G_{\beta\gamma}$ sur divers effecteurs [15]. Confortant l'hypothèse d'une compétition entre $G_{\beta\gamma}$ et la sous-unité β, il est apparu que ce site consensus existe sur α_1 et chevauche le site d'interaction avec β. L'ensemble de ces données a conduit à deux études, publiées conjointement, qui ont démontré la validité de ce schéma [8, 16]. Le premier indice montrant le rôle de la boucle I-II du canal vient de l'étude de chimères permutant cette boucle entre α_{1A} et α_{1B} ou entre α_{1E} et α_{1B}. Dans les deux cas, cette permutation permet de transférer la sensibilité aux protéines G d'un canal à l'autre [8, 17]. Des mutations ponctuelles dans cette boucle permutant des acides aminés entre α_{1A} et α_{1C} conduisent à des résultats similaires [18]. Confortant ces résultats, nos travaux et ceux de De Waard *et al.* (Iowa City, IO, USA) [8, 16] ont établi l'interaction physique entre la boucle I-II des canaux α_{1A} et α_{1B} avec $G_{\beta\gamma}$. Comme le montre la *figure 3C*, le complexe $G_{\beta\gamma}$ et la sous-unité β du canal synthétisés *in vitro* sont capables de se fixer sur une protéine de fusion correspondant à la boucle I-II du canal, à la différence de Gα qui ne se fixe pas sur le canal.

L'interface sous-unité α/$G_{\beta\gamma}$/canal calcique : un carrefour de la neuromodulation

Pour définir les micro-domaines d'association entre $G_{\beta\gamma}$ sur la boucle I-II du canal, nous avons utilisé des peptides-leurres [8]. Le principe de l'expérience est que, si le peptide défini sur la séquence de la boucle I-II dans la région d'interaction avec β comprend le site de fixation de $G_{\beta\gamma}$, il va empêcher le processus de facilitation induit par le protocole défini précédemment. Il ressort de cette

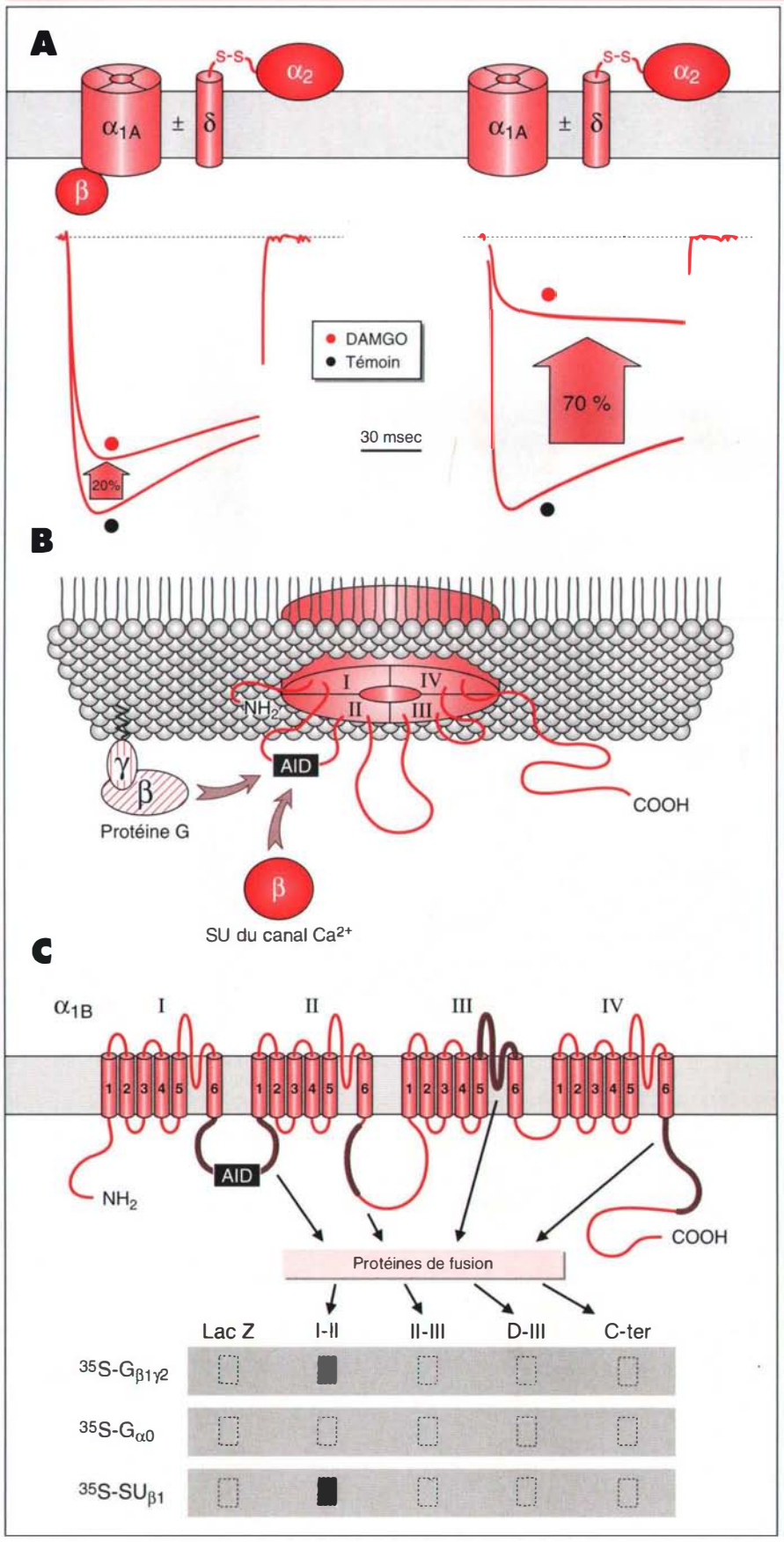

Figure 3. L'inhibition du canal calcique par la protéine G est contre-carrée par la sous-unité β du canal Ca^{2+}. A. *Comparaison de l'inhibition du courant produit par α_{1A} induite par les protéines G en présence ou en absence des sous-unités β et α_2 du canal Ca^{2+}. Notez que l'inhibition du courant et le ralentissement de l'activation sont beaucoup plus prononcés en l'absence de la sous-unité β.* ***B.*** *Le dessin représente une vue de dessous et de trois quarts de la sous-unité α_1 avec ses quatre domaines transmembranaires et les boucles intracellulaires qui les relient. Le modèle propose que la protéine Gβγ entre en compétition directe avec le site de fixation (AID) (ou un site proche) de la sous-unité (SU) β du canal Ca^{2+} dans la boucle I-II d'α_1.* ***C.*** *Interaction physique entre Gβγ et la boucle I-II du canal. Le dessin représente la structure secondaire du canal et les caractéristiques des quatre protéines de fusion réalisées à partir d'α_{1B}. Après transfert et immobilisation de ces protéines de fusion sur membrane dans des fentes isolées les unes des autres (représentées en pointillés), l'interaction physique éventuelle avec Gβ1γ2, $G_{\alpha o}$, et la sous-unité $\beta_{1\beta}$ du canal Ca^{2+} synthétisées* in vitro *en présence de méthionine ^{35}S a été testée par la technique de* protein overlay. *Les résultats schématisés dans la partie inférieure montrent une interaction physique de Gβ1γ2 et β_{1b} avec la boucle I-II, mais l'absence d'interaction avec $G_{\alpha o}$. (D'après [5] et [8].)*

étude que deux domaines séparés interagissent avec $G_{\beta\gamma}$. Le premier d'entre eux chevauche le domaine de fixation de la sous-unité β et comprend donc le site consensus de fixation de $G_{\beta\gamma}$ trouvé sur d'autres protéines. Le deuxième, séparé du premier par une vingtaine d'acides aminés contient des sites de phosphorylation par la PKC. Les peptides-leurres correspondant à ce site sont capables de bloquer l'effet de $G_{\beta\gamma}$, mais les mêmes peptides, cette fois ci phosphorylés *in vitro* par la PKC, ne sont plus capables de bloquer l'effet de $G_{\beta\gamma}$ [8]. Ce dernier résultat apporte donc une explication moléculaire à la forte réduction de l'inhibition des canaux Ca^{2+} par les protéines G décrite dans les neurones après phosphorylation par la PKC [19]. Ces résultats sont illustrés par le modèle récapitulatif de la *figure 4*. Comme le souligne Kathleen Dunlap (Boston, MA, USA) dans son commentaire concernant ces deux derniers travaux [19], on savait déjà que la boucle I-II du canal calcique était un point chaud d'interaction avec la sous-unité β, mais ces dernières études ont révélé que cette boucle est encore plus stratégique que l'on ne le pensait. Elle représente, en fait, le point de convergence de nombreux chemins de transmission du signal. Gageons que l'interaction entre ces trois partenaires essentiels (boucle I-II/sous-unité $\beta/G_{\beta\gamma}$), finement orchestrée par l'équilibre entre phosphorylation et déphosphorylation, constitue un carrefour stratégique d'intégration de multiples régulations impliquées dans des fonctions intégrées. L'existence d'autres interactions entre $G_{\beta\gamma}$ et le canal ne sont pas non plus à exclure, comme le suggèrent deux travaux récents [21, 22]. Ainsi, en s'appuyant sur la réalisation de chimères entre α_{1B} et α_{1C}, Zhang *et al.* (Stanford, CA, USA) ont mis l'accent sur un rôle joué par l'extrémité carboxy-terminale d'α_{1B} [21]. De plus, Tareilus *et al.* (Stuttgard, Allemagne) ont identifié un site de fixation secondaire de la sous-unité β sur cette même extrémité du canal [22] laissant supposer que la stœchiométrie $\alpha 1/\beta$, et peut-être $\alpha 1/G_{\beta\gamma}$, pourrait être différente de 1. Il est donc possible qu'une interaction apparentée à celle décrite au niveau de la boucle I-II puisse exister sur une autre partie du canal, en l'occurrence l'extrémité carboxy-terminale. Néanmoins, ces observations semblent en contradiction avec les résultats de Zamponi *et al.* (Vancouver, Canada) qui montrent, d'une part, que l'ablation de la partie carboxy-terminale d'α_{1B} n'affecte pas de manière significative l'inhibition de son activité par les protéines G [8] et, d'autre part, que la stœchiométrie de l'interaction $\alpha_{1B}/G_{\beta\gamma}$ est proche de 1 (résultats non publiés). Les expériences futures permettront sans nul doute de clarifier ce point. Le rôle essentiel de la boucle I-II dans l'inhibition des canaux Ca^{2+} présynaptiques par les protéines G est cependant largement admis, ce résultat ayant à présent été confirmé par plusieurs équipes [8, 16-18]. Reste encore à comprendre au niveau structural les implications de ces observations. Seule la structure tridimensionnelle d'un des trois partenaires ($G_{\beta\gamma}$) est connue à l'heure actuelle (*voir* [3]). Le même type d'information concernant l'interface α_1-β apportera sans nul doute une image beaucoup plus intégrée de cette voie de modulation.

Reste aussi à définir le rôle des différentes sous-unités Gα des protéines G dans le processus. Comment, en

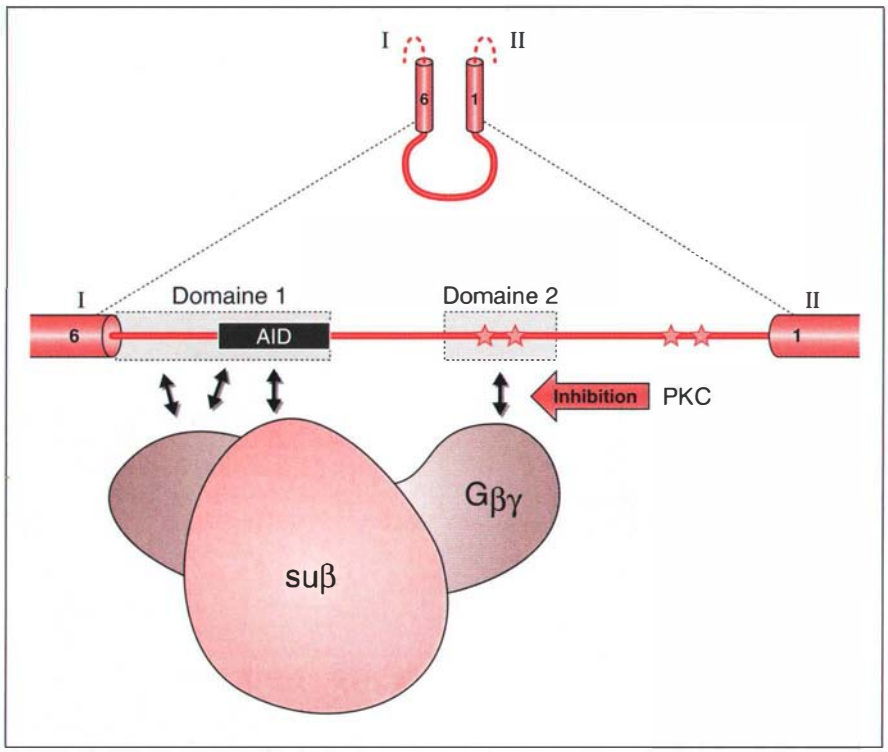

Figure 4. ***Schéma récapitulatif intégrant la détermination des domaines d'interaction entre Gβγ et la boucle I-II du canal.*** *Les domaines d'interaction respectifs de la sous-unité β (SUβ) du canal Ca^{2+} et de Gβγ avec la boucle I-II de la sous-unité α_1 sont représentés. La sous-unité β a une interaction forte (double flèche) avec la séquence AID représentée en noir, alors que Gβγ interagit avec deux domaines représentés en grisé. Le premier d'entre eux s'étend de la fin du segment IS6 à la fin de la séquence AID, et le second, situé à une vingtaine d'acides aminés de la fin de la séquence AID, inclut des sites consensus de phosphorylation par la PKC. La phosphorylation de ces sites abolit les effets inhibiteurs de Gβγ.*

effet, réconcilier le dogme qui prévalait jusqu'à ces derniers travaux voulant que seules les protéines Gα sensibles à la PTX (Gαo et Gαi) soient les acteurs essentiels de ce phénomène ? Si l'on se limite au seul rôle de $G_{\beta\gamma}$ montré dans les travaux résumés dans cet article, il apparaît surprenant que l'inhibition des canaux calciques ne soit restreinte qu'aux seuls récepteurs couplés à Gαo ou Gαi. On pourrait, en effet, s'attendre au même effet avec des récepteurs couplés à Gαs ou à Gαq qui, tout comme Gαo et Gαi, sont associés aux mêmes $G_{\beta\gamma}$. Or cela ne semble pas être le cas ; le rôle coopératif ou régulateur de Gα reste donc à déchiffrer. Enfin, il reste aussi à expliquer au plan moléculaire d'autres neuromodulations encore peu documentées, impliquant des protéines G et d'autres isoformes de canaux calciques. Citons, en particulier, la modulation positive décrite pour des canaux de type L neuronaux [23], ou des modulations à la fois positives et négatives pour les canaux de type T [24] dont la nature moléculaire reste inconnue à ce jour. Ces mécanismes ont-ils des points communs avec ceux décrits dans ce travail ? La possibilité d'appréhender ces mécanismes dans des modèles de reconstitution permettra sans doute d'apporter prochainement des éléments de réponse ■

Remerciements

Nous remercions L'AFM (Association Française contre les Myopathies) pour le soutien financier apporté à ce programme de recherche et le contrat d'échanges (CRG/NATO 890374) de l'OTAN.

RÉFÉRENCES

1. Dolphin A. Facilitation of Ca^{2+} current in excitable cells. *Trends Neurosci* 1996 ; 19 : 35-43.

2. Nargeot J, Charnet P. Diversité moléculaire des canaux calciques : du gène à la fonction. *Med Sci* 1994 ; 10 : 1293-308.

3. Bockaert J. Récepteurs couplés aux protéines G : des concepts à la structure. *Med Sci* 1996 ; 12 : 79-85.

4. Noel F, Iourgenko V, Pouille Y, Hanoune J. Les mécanismes d'action moléculaire des opiacés. *Med Sci* 1994 ; 10 : 1116-26.

5. Bourinet E, Soong TW, Stea A, Snutch TP. Determinants of the G-protein-dependent opioid modulation of neuronal calcium channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 1486-91.

6. Toth PT, Shekter LR, Ma GH, Philipson LH, Miller RJ. Selective G-protein regulation of neuronal calcium channels. *J Neurosci* 1996 ; 16 : 4617-24.

7. Bean B. Neurotransmitter inhibition of neuronal calcium currents by changes in channel voltage dependence. *Nature* 1989 ; 340 : 153-6.

8. Zamponi GW, Bourinet E, Nelson D, Nargeot J, Snutch TP. Crosstalk between G proteins and protein kinase C mediated by the calcium channel α_1 subunit. *Nature* 1997 ; 385 : 442-6.

9. Ikeda S. Voltage-dependent modulation of N-type calcium channels by G-protein βγ subunits. *Nature* 1996 ; 380 : 255-8.

10. Herlitze S, Garcia DE, Mackie K, Hille B, Scheuer T, Catterall WA. Modulation of Ca^{2+} channels by G-protein βγ subunits. *Nature* 1996 ; 380 : 258-62.

11. Bourinet E, Charnet P, Tomlinson WJ, Stea A, Snutch TP, Nargeot J. Voltage-dependent facilitation of a neuronal α_{1C} L-type calcium channel. *EMBO J* 1994 ; 13 : 5032-9.

12. Stea A, Soong TW, Snutch TP. Determinants of PKC-dependent modulation of a family of neuronal calcium channels. *Neuron* 1995 ; 15 : 929-40.

13. Campbell V, Berrow NS, Fitzgerald EM, Brickley K, Dolphin AC. Inhibition of the interaction of G protein Go with calcium channels by the calcium channel β-subunit in rat neurones. *J Physiol* 1995 ; 485 : 365-72.

14. Pragnell M, De Waard M, Mori Y, Tanabe T, Snutch TP, Campbell KP. Calcium channel β-subunit binds to a conserved motif in the I-II cytoplasmic linker of the α_1-subunit. *Nature* 1994 ; 368 : 67-70.

15. Chen J, DeVito M, Dingus J, Harry A, Li J, Sui J, Carty DJ, Blank JL, Exton JH, Stoffel RH, Inglese J, Lefkowitz RJ, Logothetis DE, Hildebrandt JD, Iyengar R. A region of adenylyl cyclase 2 critical for regulation by G protein βγ subunits. *Science* 1995 ; 2668 : 1166-9.

16. De Waard M, Liu H, Walker D, Scott VES, Gurnett CA, Campbell KP. Direct binding of G-protein bg complex to voltage-dependent calcium channels. *Nature* 1997 ; 385 : 446-50.

17. Page KM, Stephens GJ, Berrow NS, Dolphin AC. The intracellular loop between domain I and II of the B-type calcium channel confers aspects of G-protein sensitivity to the E-type calcium channel. *J Neurosci* 1997 ; 17 : 1330-8.

18. Herlitze S, Hockerman GH, Scheuer T, Catterall WA. Molecular determinants of inactivation and G protein modulation in the intracellular loop connecting domains I and II of the calcium channel α_{1A} subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 1512-6.

19. Swartz KJ. Modulation of Ca^{2+} channels by protein kinase C in rat central and peripheral neurons : disruption of G protein-mediated inhibition. *Neuron* 1993 ; 11 : 305-20.

20. Dunlap K. Integration hot-spot gets hotter. *Nature* 1997 ; 385 : 394-7.

21. Zhang JF, Ellinor PT, Aldrich RW, Tsien RW. Multiple structural elements in voltage-dependent Ca^{2+} channels support their inhibition by G proteins. *Neuron* 1996 ; 17 : 991-1003.

22. Tareilus E, Roux M, Qin N, Olcese R, Zhou J, Stefani E, Birnbaumer L. A Xenopus oocyte subunit : evidence for a role in the assembly/expression of voltage-gated calcium channels that is separate from its role as a regulatory subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 1703-8.

23. Chavis P, Fagni L, Lansman JB, Bockaert J. Functional Coupling between ryanodine receptors and L-type calcium channels in neurons. *Nature* 1996 ; 382 : 719-2.

24. Dolphin A. Voltage-dependent calcium channels and their modulation by neurotransmitters and G proteins. *Exp Physiol* 1995 ; 80 : 1-36.

Emmanuel Bourinet
Joël Nargeot

Centre de recherches en biochimie macromoléculaire, Cnrs ERS 155, 1919, route de Mende, BP 5051, 34033 Montpellier Cedex 01, France.

TIRÉS À PART

E. Bourinet.

Cours de génétique de la souris du 8 septembre au 3 octobre 1997

Organisé par l'Institut Pasteur
et
l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Informations :

Service des enseignements
et des stages, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France