

## Quinze Ans Après : l'urocortine vient damer le pion du CRF

La corticolibérine (*corticotropin-releasing factor*, CRF), dont la structure a été identifiée en 1981 par l'équipe de W. Vale (Salk Institute, La Jolla, CA, USA), est considérée comme le principal facteur de stimulation de la sécrétion d'ACTH hypophysaire [1]. Le CRF appartient à une famille de peptides à laquelle se rattachent l'urotensine I et la sauvagine. Les urotensines I et II sont des neuropeptides sécrétés par l'urophyse (un organe neurohémal, situé à l'extrémité caudale de la moelle épinière des poissons, qui présente une certaine analogie avec la neurohypophyse) ; la sauvagine est un peptide produit en abondance par la peau des amphibiens. Une équipe franco-américaine avait précédemment montré que l'urotensine II, peptide qui présente une certaine analogie avec la somatostatine, est produite non seulement dans l'urophyse des poissons, mais également dans le cerveau des tétrapodes [2, 3]. Quinze ans après la découverte du CRF, W. Vale et son équipe viennent de découvrir la présence d'un nouveau peptide apparenté à l'urotensine I dans le cerveau du rat [4]. En utilisant des anticorps spécifiques contre l'urotensine I de poisson, ils ont marqué par immunohistochimie deux populations de neurones localisées dans le noyau d'Edinger-Westphal et dans l'olive supérieure, deux régions du cerveau qui ne contiennent pas d'ARNm codant pour le CRF. Les anticorps contre l'urotensine I révèlent également la présence d'un dense réseau de fibres et de terminaisons dans le noyau latéral du septum. Or, cette région exprime un second type de récepteur du CRF, appelé CRF-R2, qui possède une affinité dix fois plus forte pour l'urotensine I

et la sauvagine que pour le CRF [5] (*m/s n° 8, vol. 11, p. 1185*). Ces observations ont conduit l'équipe de W. Vale à postuler l'existence d'un nouveau neuropeptide analogue à l'urotensine I dans le cerveau du rat. Ils ont donc criblé une banque d'ADNc préparée à partir du cerveau moyen (incluant le noyau d'Edinger-Westphal) à l'aide d'oligonucléotides dérivés de l'ADNc du précurseur de l'urotensine I du poisson rouge. Ils ont ainsi cloné un ADNc codant pour un polypeptide de 122 acides aminés, pourvu d'un peptide signal. La région C-terminale de ce précurseur est constituée d'un peptide de 42 acides aminés flanqué en position N-terminale d'une paire de résidus arginine. Les deux acides aminés C-terminaux (Gly-Lys) laissent prévoir que le peptide mûr ne comporte que 40 acides aminés dont la valine en position C-terminale est amidée. Le peptide mûr présente 63 % d'homologie de séquence avec l'urotensine I de poisson, mais seulement 45 % avec le CRF de rat et 35 % avec la sauvagine. Le nouveau neuropeptide s'avère 2 à 8 fois plus actif que le CRF sur les récepteurs de type 1 (CRF-R1) et 10 à 40 fois plus actif que le CRF sur les CRF-R2. En raison de son activité mixte sur les CRF-R1 et CRF-R2 (qui, respectivement, reconnaissent préférentiellement le CRF et l'urotensine I), les auteurs ont proposé le nom d'urocortine pour ce nouveau peptide. L'analyse chromatographique couplée à un dosage radio-immunologique hétérologue (anticorps anti-urotensine I/urocortine radio-iodée/ urocortine standard) montre que la forme mûre de l'urocortine est présente à la fois dans le système nerveux central et dans le

duodénum. Des études menées *in vivo* et *in vitro* révèlent que l'urocortine est un peu plus puissante que le CRF pour stimuler la sécrétion d'ACTH (effet qui s'exerce *via* le CRF-R1). Cette observation pourrait expliquer l'existence d'une sécrétion résiduelle d'ACTH chez les souris transgéniques déficientes en CRF. Toutefois, on ne connaît pas encore la voie par laquelle l'urocortine est susceptible d'atteindre sa cible hypophysaire : par l'intermédiaire du système porte pour l'urocortine d'origine centrale ou par la circulation systémique pour l'urocortine d'origine intestinale ? Outre son action stimulatrice sur les cellules corticotropes, l'urocortine exerce de nombreux effets centraux et périphériques. Ainsi, l'administration centrale d'urocortine provoque une activation de l'expression de la protéine Fos dans diverses régions du cerveau. Au niveau comportemental, l'administration intracérébroventriculaire d'urocortine supprime l'hyperphagie chez des rats affamés. Par ailleurs, l'injection intraveineuse d'urocortine provoque une chute importante et prolongée de la pression artérielle qui pourrait être relayée par les CRF-R2 exprimés au niveau cardiaque. Ainsi, comme les *Trois Mousquetaires*, les neuropeptides hypothalamiques qui exercent un contrôle direct de l'activité des cellules corticotropes sont maintenant au nombre de quatre, à savoir la vasopressine [6], le CRF [1], un peptide dérivé du précurseur de la pro-thyrolibérine [7, 8] (*m/s n° 11, vol. 11, p. 1616*) et l'urocortine [4]. Au-delà de l'intérêt intrinsèque de la découverte d'un variant du CRF dans le cerveau des mammifères, le travail de W. Vale et

---

de son équipe souligne l'importance de l'approche phylogénétique pour la découverte de nouveaux neuropeptides.

#### H.V.

1. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and  $\beta$ -endorphin. *Science* 1981; 213: 1394-7.
2. Conlon JM, O'Harte F, Smith DD, Tonon MC, Vaudry H. Isolation and primary structure of urotensin II from the brain of a tetrapod, the frog *Rana ridibunda*. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 188: 578-83.
3. Chartrel N, Conlon JM, Collin F, Braun B, Waugh D, Vallarino M, Lahrichi SL, Rivier J, Vaudry H. Urotensin II in the central nervous system of the frog *Rana ridibunda*: immunohistochemical localization and biochemical characterization I. *J Comp Neurol* 1996 (sous presse).
4. Vaughan J, Donaldson C, Bittencourt J, Perrin MH, Lewis K, Sutton S, Chan R, Turnbull AV, Lovejoy D, Rivier C, Rivier J, Sawchenko PE, Vale W. Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor. *Nature* 1995; 378: 287-92.
5. Lovenberg TW, Liaw CW, Grigoriadis DE, Clevenger W, Chalmers DT, De Souza EB, Oltersdorf T. Cloning and characterization of a functionally distinct corticotropin-releasing factor receptor subtype from rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 836-40.
6. Gillies GE, Linton EA, Lowry PJ. Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature* 1982; 299: 355-7.
7. Redei E, Hilderbrand H, Aird F. Corticotropin release inhibiting factor is encoded within prepro-TRH. *Endocrinology* 1995; 136: 1813-6.
8. Redei E, Hilderbrand H, Aird F. Corticotropin release-inhibiting factor is preprothyrotropin-releasing hormone (178-199). *Endocrinology* 1995; 136: 3557-63.