

# Un lien entre les dépôts amyloïdes et les déficits cérébraux: action des peptides $\beta$ -amyloïdes sur les récepteurs cholinergiques

Une étude récente (J. Biol. Chem. 277 : 22768, 2002) réalisée par le même groupe de recherche chez des souris transgéniques a montré que l'induction d'une production plus importante de peptides  $\beta$ -amyloïdes est associée à une sur-stimulation des récepteurs acétylcholinergiques  $\alpha$ -nicotiniques ( $\alpha 7$  nAChR) dans l'hippocampe. Cette perturbation dans la fonction synaptique de l'hippocampe conduit à une modification des signaux qu'il transmet aux structures corticales et pourrait être à la base des troubles de mémoire qui marquent la maladie d'Alzheimer.

Les modalités de l'interaction entre le peptide  $\beta$ -amyloïde et le récepteur  $\alpha 7$  nACh sont en partie précisées dans la présente étude. Le modèle utilisé est l'oocyte de *Xenopus* dans lequel est injecté un cDNA inducteur de l'expression des récepteurs  $\alpha 7$  nACh. Les oocytes ainsi préparés sont mis en présence du peptide  $\beta$ -amyloïde à différentes concentrations et l'activation du récepteur est mesurée par électrophysiologie.

Le peptide  $\beta$ -amyloïde comportant 42 acides aminés active le récepteur à des concentrations faibles, comprises entre 1 et 100 pM, tandis qu'à des concentrations plus

élevées, de l'ordre du nM, l'activation est réduite, traduisant une désensibilisation du récepteur. L'activation induite par la forme à 40 acides aminés du peptide  $\beta$ -amyloïde est plus faible pour des concentrations équivalentes. Ceci expliquerait l'effet plus toxique de la forme à 42 acides aminés sur les neurones de l'hippocampe.

Le traitement préalable des oocytes avec un antagoniste des récepteurs  $\alpha 7$  nACh (methyllycaconatine) ou avec un agoniste (4-OH-GTS-21) bloque l'activation de ces récepteurs par le peptide  $\beta$ -amyloïde.

Enfin, l'activation des récepteurs se manifeste, au moins en partie, par un courant de calcium car le remplacement du calcium par du baryum réduit l'amplitude de la réponse.

Ces résultats démontrent l'action toxique du peptide  $\beta$ -amyloïde, à des concentrations physiologiques, sur les neurones hippocampiques par le biais de leurs récepteurs  $\alpha 7$  nACh dont l'activation conduit à une dérèglement de la régulation du calcium menant à la mort cellulaire. Bloquer l'action du peptide  $\beta$ -amyloïde sur ces récepteurs pourrait donc représenter une piste thérapeutique pour la maladie d'Alzheimer.

*Ph. van den Bosch de Aguilar*

Université Catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve

Concentration de peptide $\beta$ amyloïde A $\beta$ 42 (nM)	Amplitude du courant (nA)
0.001	29.2
0.01	55.9
0.1	52.9
1.00	14.8
100	5.9

Amplitude du courant transmembranaire induit par la stimulation des récepteurs acétylcholinergiques  $\alpha$ -nicotiniques ( $\alpha 7$  nAChR) par le peptide  $\beta$  amyloïde : mise en évidence d'un phénomène de désensibilisation aux fortes concentrations.



Dineley KT, Belle KA, Bui D, Sweatt JD.  $\beta$ -Amyloid peptide activates  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. J Biol Chem 2002 ; 277: 25056-25061