

l'insuline au canal potassique reste mal connu. Il fait probablement intervenir IRS 2, une protéine qui se lie au récepteur de l'insuline activé par la liaison de l'hormone [7]. IRS 2 est ensuite phosphorylé sur des résidus tyrosines par l'activité tyrosine kinase du récepteur et recrute alors des effecteurs intracellulaires. Un de ces effecteurs, la phosphatidylinositol-3-kinase, est également impliqué dans les effets hypothalamiques de l'insuline [6]. Toutefois, les étapes ultérieures restent inconnues. En résumé, l'élévation de glucose au moment des repas entraîne la sécrétion d'insuline qui outre ses effets directs sur le métabolisme hépatique active un circuit neuronal central inhibant la production hépatique de glucose (Figure 1). Les canaux K⁺ dépendants de l'ATP sont donc impliqués dans le système de régulation par l'insuline du métabolisme glucidique au niveau de la sécrétion de l'hormone mais également au niveau de son action hypoglycémiant.

Plus de cinquante mutations dans l'une ou l'autre sous-unité du canal K⁺ dépendant de l'ATP ont été décrites chez l'homme

[1]. Elles sont responsables d'une forme récessive d'hyper-insulinisme persistant de l'enfant qui se caractérise par le découplage de l'activité électrique de la cellule β -pancréatique et du métabolisme glucidique. On peut se demander si ces mutations ont également des conséquences sur la régulation centrale de la production hépatique de glucose et sur la sensibilité à l'insuline [8].

Il est bien sûr tentant au vu de ces informations d'utiliser une molécule « ouvrant » les canaux K⁺ dépendants de l'ATP (comme le diazoxide) pour diminuer la production hépatique de glucose, un des principaux responsables de l'hyperglycémie observée lors du diabète. Il faut toutefois se rappeler que ces mêmes canaux K⁺ doivent être fermés dans les cellules β du pancréas pour permettre la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. Les diabétiques de type 1 sans insulinosécrétion résiduelle pourraient cependant représenter une population de patients chez laquelle on pourrait envisager d'utiliser un tel traitement pour diminuer la production hépatique de glucose sans risquer évi-

demment de détérioration de la sécrétion. On peut à l'inverse se demander si le bénéfice bien établi en terme de sécrétion d'insuline d'un traitement du diabète de type 2 par les sulfonyles ne pourrait être en fait amoindri par une action anti-insulinique centrale. ♦

Action and secretion of insulin: a dual role for potassium channels

RÉFÉRENCES

1. Aguilar-Bryan L, Bryan J, Nakazaki M. Of mice and men: K(ATP) channels and insulin secretion. *Recent Prog Horm Res* 2001 ; 56 : 47-68.
2. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocrinol Rev* 1999 ; 20 : 101-35.
3. Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D Jr. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 1979 ; 282 : 503-5.
4. Obici S, Zhang BB, Karkanias G, Rossetti L. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med* 2002 ; 8 : 1376-82.
5. Spanswick D, Smith MA, Mirshamsi S, et al. Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats. *Nat Neurosci* 2000 ; 3 : 757-8.
6. Poci A, Lam TK, Gutierrez-Juarez R, et al. Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production. *Nature* 2005 ; 434 : 1026-31.
7. Choudhury AI, Heffron H, Smith MA, et al. The role of insulin receptor substrate 2 in hypothalamic and beta

NOUVELLE

Effets du PACAP et du C2-céramide sur la motilité des neurones en grain du cervelet

Rien ne sert de courir, il faut partir à point

Anthony Falluel-Morel, David Vaudry, Nicolas Aubert, Ludovic Galas, Magalie Benard, Magali Basille, Marc Fontaine,

A. Falluel-Morel, D. Vaudry, N. Aubert, L. Galas, M. Benard, M. Basille, M. Fontaine, H. Vaudry, B.J. Gonzalez : Institut Fédératif de Recherches Multidisciplinaires sur les Peptides (IFRMP 23), Laboratoire de Neuroendocrinologie Cellulaire et Moléculaire, Inserm U.413, Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan, France.

A. Fournier : INRS-Institut Armand Frappier, Université du Québec, Pointe-Claire, H9R1G6 Canada.

hubert.vaudry@univ-rouen.fr

bruno.gonzales@univ-rouen.fr

> Au cours du développement, les pré-curseurs neuronaux engendrés par les épithélia germinatifs migrent vers leur destination cible où ils se différencient et s'intègrent dans le réseau neuronal

[1]. Une migration anormale ou l'établissement de contacts inadéquats avec les cellules avoisinantes peut conduire à l'élimination des neurones via l'activation d'un programme de mort cellulaire [2]. Le

neuropeptide PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*) est connu pour exercer des effets pro-différenciateurs et anti-apoptotiques sur divers types cellulaires notamment sur les neurones



en grain du cervelet [3, 4]. Dans le cortex cérébelleux, les cellules en grain immatures, qui sont engendrées au niveau de la couche granulaire externe, expriment de fortes concentrations de récepteurs du PACAP. Ces précurseurs migrent au travers de la couche moléculaire pour former la couche granulaire interne (Figure 1). Le PACAP pourrait donc contrôler la migration et/ou la différenciation des neurones en grain du cervelet. Comparativement aux facteurs neurotrophiques, peu d'études ont été consacrées à l'action de molécules inductrices de la mort cellulaire programmée, un processus pourtant indispensable au développement harmonieux du système nerveux [5]. Les céramides constituent une classe de messagers intracellulaires produits soit par synthèse *de novo*, soit à partir de l'hydrolyse des sphingolipides sous l'effet de sphingomyélinases activées par des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α ou FasL [6]. Il a été montré que les céramides peuvent induire des effets pro-apoptiques au cours du neurodéveloppement suggérant une interaction avec le neuropeptide PACAP lors de la corticogenèse du cervelet [7, 8]. L'analyse de la motilité des cellules en grain en culture révèle que ces neurones se déplacent régulièrement par *nucleokinesis* [9]. La distance au point d'origine

parcourue par les neurones pendant les 12 premières heures de culture est de l'ordre de 15 μm , soit une vitesse moyenne de 20 nm par minute environ (Figure 2). L'ajout de PACAP dans le milieu d'incubation ne modifie pas le déplacement des neurones pendant les 6 premières heures mais provoque ensuite leur immobilisation. Il en résulte une diminution de la distance au point d'origine dont la valeur moyenne tombe à 8 μm (Figure 2). À l'inverse, le C2-céramide, un analogue des céramides naturels, induit une activation précoce et rapide de la motilité cellulaire. Toutefois, tel le lièvre de la fable qui « *part comme un trait, broute, se repose et s'amuse* » [10], les neurones exposés au C2-céramide rayonnent autour de leur position initiale, de sorte que la distance à l'origine finalement parcourue reste faible comparativement à celle des cellules non traitées (Figure 2). Cette hypermotilité cellulaire s'apparente à la « danse de la mort » qu'effectuent les neurones de la rétine en cours de dégénérescence [11]. Les effets du C2-céramide et du PACAP sur la motilité des neurones en grain sont associés à des régulations différentes de la croissance neuritique. Le C2-céramide réduit fortement la neuritogenèse en agissant à la fois sur l'initiation et sur l'élongation des prolongements cellulaires alors que le PACAP abolit l'effet inhibiteur du C2-céra-

mide sur la croissance des neurites sans modifier l'initiation, suggérant que ces deux processus sont régulés par des mécanismes distincts. Les effets du C2-céramide et du PACAP sur la morphogenèse du neurone en grain ne résultent pas de modifications d'expression de l'actine ni de la tubuline [9]. En revanche, la distribution cellulaire de ces deux protéines du cytosquelette est fortement modifiée. Ainsi, le C2-céramide induit une diffusion de l'actine dans le cytoplasme et une forte dépolymérisation de la tubuline alors que le PACAP renforce nettement l'association de l'actine avec le cône d'émergence du prolongement neuritique et prévient très clairement la dépolymérisation de la tubuline. Les actions du C2-céramide et du PACAP sur la tubuline sont associées à des modifications de la protéine Tau : le C2-céramide diminue à la fois la quantité totale de Tau et son degré de phosphorylation au niveau de la sérine 195 alors que le PACAP accroît très fortement les taux de Ser195pTau. Par ailleurs, le PACAP atténue l'effet du C2-céramide sur la phosphorylation de Tau et cette action est mimée par l'acide okadaïque, un inhibiteur de la phosphatase PP2A, et le Z-VAD-FMK, un inhibiteur des caspases.

Un certain nombre de facteurs tels que la somatostatine, diverses neurotrophines, ou encore le tPA (*tissue plasminogen activator*) sont connus pour contrôler la migration des neurones en grain à différents stades du développement du cervelet (Figure 1). Le PACAP est exprimé *in situ* dans les cellules de Purkinje et l'administration de PACAP à la surface du cortex cérébelleux immature induit une augmentation significative du nombre de neurones en grain dans la couche granulaire interne [12], suggérant un rôle du peptide endogène dans les processus de survie neuronale. Pour la première fois, les effets du C2-céramide et du PACAP sur la motilité des neurones en grain ont pu être visualisés et caractérisés par vidéomicroscopie [9]. Ces effets sont associés à des modifications morphologiques particulièrement marquées en ce qui concerne la croissance neuritique et à des régulations différentes des protéines du cytosquelette.

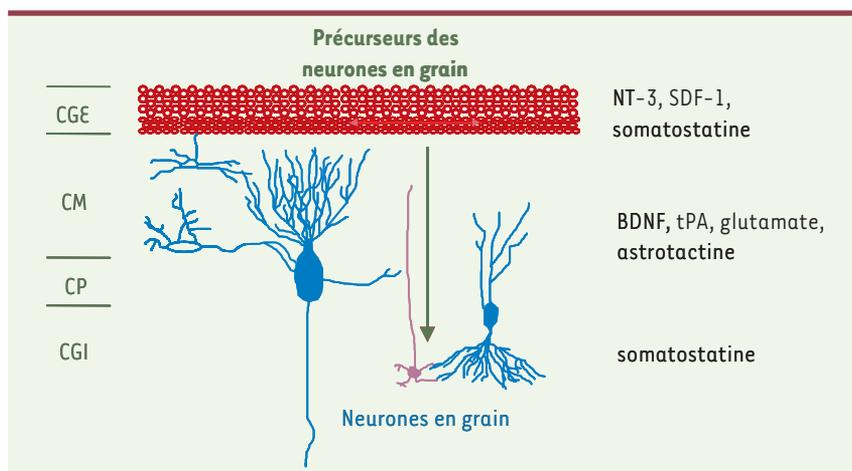


Figure 1. Trajet migratoire des cellules en grain dans le cortex cérébelleux immature. Différents facteurs décrits comme impliqués dans le contrôle de la migration des neurones en grain sont indiqués sur la droite du schéma. CGE : couche granulaire externe ; CGI : couche granulaire interne ; CM : couche moléculaire ; CP : couche des cellules de Purkinje.

En conclusion, ces données indiquent que des facteurs bien caractérisés pour leurs effets anti- et pro-apoptiques tels que le PACAP ou FasL (qui induit la production de céramides) pourraient participer au contrôle de la migration neuronale. Ils accèdent l'hypothèse selon laquelle migration et mort cellulaire programmée sont deux processus étroitement liés au cours du neurodé-

veloppement et probablement lors de pathologies. ♦

Effects of PACAP and C2-ceramide on motility of cerebellar granule neurons: the fastest is not the farthest

RÉFÉRENCES

1. Tojima T, Ito E. Signal transduction cascades underlying de novo protein synthesis required for

neuronal morphogenesis in differentiating neurons. *Prog Neurobiol* 2004 ; 72 : 183-93.

2. Vaillant C, Meissirel C, Mutin M, et al. MMP-9 deficiency affects axonal outgrowth, migration, and apoptosis in the developing cerebellum. *Mol Cell Neurosci* 2003 ; 24 : 395-408.
3. Suh J, Lu N, Nicot A, et al. PACAP is an anti-mitogenic signal in developing cerebral cortex. *Nat Neurosci* 2001 ; 4 : 123-4.
4. Vaudry D, Falluel-Morel A, Leuillet S, et al. Regulators of cerebellar granule cell development act through specific signaling pathways. *Science* 2003 ; 300 : 1532-4.
5. Zheng TS, Hunot S, Kuida K, et al. Caspase knockouts: matters of life and death. *Cell Death Differ* 1999 ; 6 : 1043-53.
6. Birbes H, Luberto C, Hsu YT, et al. A mitochondrial pool of sphingomyelin is involved in TNFalpha-induced Bax translocation to mitochondria. *Biochem J* 2005 ; 386 : 445-51.
7. Stoffel W, Jenke B, Block B, et al. Neutral sphingomyelinase 2 (smpd3) in the control of postnatal growth and development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 4554-9.
8. Vaudry D, Falluel-Morel A, Basille M, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide prevents C2-ceramide-induced apoptosis of cerebellar granule cells. *J Neurosci Res* 2003 ; 72 : 303-16.
9. Falluel-Morel A, Vaudry D, Aubert N, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide prevents the effects of ceramides on migration, neurite outgrowth, and cytoskeleton remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 2637-42.
10. De La Fontaine J. *Les fables*. Livres I-XII, 1668-1693.
11. Cellerino A, Galli-Resta L, Colombaioni L. The dynamics of neuronal death: a time-lapse study in the retina. *J Neurosci* 2000 ; 20 : RC92.
12. Vaudry D, Gonzalez BJ, Basille M, et al. Neurotrophic activity of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on rat cerebellar cortex during development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 9415-20.

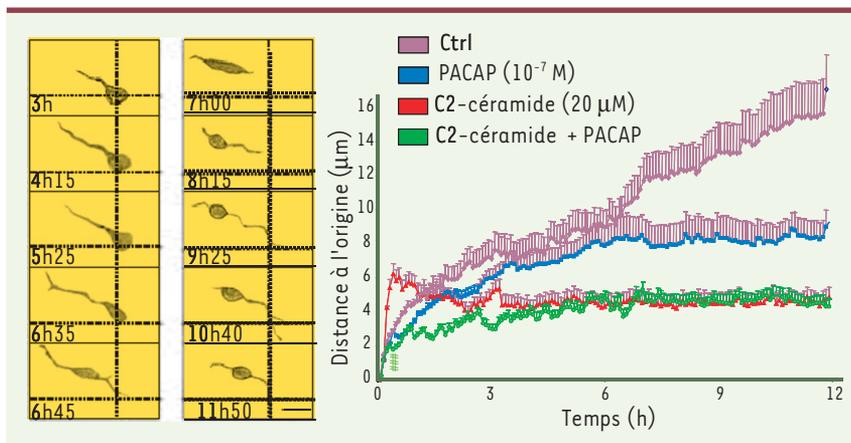


Figure 2. Effets du PACAP et du C2-céramide sur la motilité des neurones en grain immatures du cervelet. A. Microphotographies issues d'un enregistrement vidéomicroscopique illustrant la motilité et la croissance neuritique d'un neurone traité au PACAP pendant 12 heures. La barre d'échelle représente 5 µm. **B.** Courbes moyennes de distance à l'origine pour des neurones traités par le PACAP et/ou le C2-céramide.

NOUVELLE

L'odeur de l'autre

Gilles Gheusi, Pierre-Marie Lledo

« L'odorat, sens de l'imagination et du désir, ébranle le psychisme plus profondément que la vue et l'ouïe. Il semble plonger aux racines de la vie », constate Alain Corbin dans son histoire des odeurs *Le miasme et la jonquille*. L'équipe dirigée par Ivanka Savic du Département de Neurosciences à l'Institut Karolinska (Stockholm, Suède) ne verrait rien à redire aux propos d'Alain Corbin, si ce

n'est de rajouter « et au cœur du cerveau ». Une récente étude réalisée par cette équipe et publiée dans les Comptes Rendus de l'Académie Nationale des États-Unis fait en effet état d'une analyse fonctionnelle des régions cérébrales, chez les homosexuels de sexe masculin, activées en réponse à des composés chimiques olfactifs can-

Laboratoire Perception et mémoire olfactive, CNRS URA 2182, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France. gghausi@pasteur.fr pmlledo@pasteur.fr

didats au statut de phéromones et présents dans les sécrétions axillaires et dans l'urine [1]. Ces composés de nature stéroïdienne, ont pour nom le 4,16-androstadiène-3-one (AND, androstadiénone) et l'œstra-1,3,5(10)16-tétraène-3-ol (EST). AND est un dérivé de la testostérone principalement produit dans la sueur masculine, alors que EST est un composé apparenté aux oestrogènes et présent dans l'urine des femmes. Ce travail complète une précédente étude dans laquelle la