

Les « RyR » du cerveau

ou comment le réticulum endoplasmique amplifie la fonction neuronale

Dans les neurones, les élévations transitoires de la concentration cytosolique de calcium ($[Ca^{2+}]_c$), qui contrôlent un grand nombre de fonctions neuronales telles que l'excitabilité, la transmission synaptique et l'expression de gènes, sont généralement attribuées à un influx de calcium à travers des canaux calciques spécifiques de la membrane plasmique. Cependant, de plus en plus de travaux tendent à montrer que la libération de Ca^{2+} depuis les compartiments intracellulaires de stockage, plus particulièrement le réticulum endoplasmique, pourrait être également impliquée dans la modulation des fonctions neuronales. Le calcium contenu dans le réticulum endoplasmique peut être libéré à la suite de l'activation de récepteurs spécifiques de l'inositol 1,4,5-triphosphate ($InsP_3R$) d'une part, et de la ryanodine (RyR) d'autre part. La ryanodine est un alcaloïde végétal extrait de *Ryania speciosa*, utilisé comme insecticide, et qui, à forte concentration (supérieure à 10 μM), bloque les RyR .

La famille des $InsP_3R$ est constituée de trois isoformes inégalement distribuées dans le cerveau [1], le type 1 prédomine dans toutes les régions cérébrales alors que le type 2 est exclusivement glial et que l'expression du type 3 est restreinte à certaines régions (système limbique, lobe frontal). Ces récepteurs-canaux sont formés de quatre sous-unités (environ 300 kDa) organisées au sein de la membrane du réticulum endoplasmique pour former un pore ionique perméable aux ions Ca^{2+} (*m/s* 1994, n° 12, p. 1013-7). Ils sont encore considérés comme les principaux canaux calciques intracellulaires des neurones dans lesquels ils sont essentiels au déclenchement de vagues cal-

ciques (concentration élevée de Ca^{2+} qui se propage dans le cytoplasme) [2, 3]. Cependant, à l'instar du rôle important qu'ils jouent dans la contraction musculaire, les RyR s apparaissent maintenant impliqués dans un nombre croissant de modulations de l'activité neuronale. Cette synthèse a pour but de faire le point sur les rôles qu'on leur attribue dans le système nerveux.

La famille des RyR , récepteurs-canaux intracellulaires, comprend aussi trois isoformes – $RyR1$, $RyR2$ et $RyR3$ – codées par trois gènes différents. Ces

trois gènes, localisés chez l'homme sur trois chromosomes différents (19, 1 et 15 respectivement) et identifiés, à l'origine, à partir du muscle squelettique ($RyR1$), du muscle cardiaque ($RyR2$) et du cerveau ($RyR3$), sont en fait tous exprimés dans le cerveau. D'après les travaux effectués à partir des muscles squelettiques et cardiaques, on sait que $RyR1$ et $RyR2$ sont activés par un relargage de Ca^{2+} qui permet une augmentation massive de $[Ca^{2+}]_c$ nécessaire à la contraction musculaire (*figure 1* et voir *m/s* 1999, n° 3, p. 338-44). Les effecteurs physio-

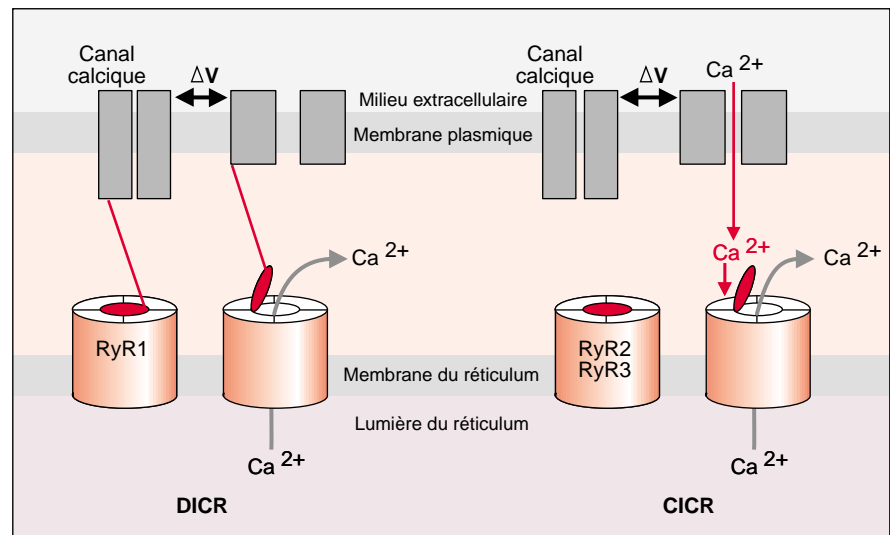


Figure 1. Les RyR sont des homotétramères qui s'organisent au sein de la membrane du réticulum endoplasmique pour former un récepteur-canal calcique. Chaque sous-unité (environ 560 kDa) comprend un domaine carboxy-terminal qui ancre la protéine dans la membrane et une partie cytoplasmique amino-terminale très importante. Le mécanisme de DICR (dépolarization-induced calcium release) est un couplage mécanique entre le canal calcique de type L et $RyR1$. Le changement de conformation du canal calcique (schématisé par une modification de sa forme) à la suite d'une dépolarisation membranaire (ΔV) est transmis à $RyR1$, grâce à une interaction moléculaire directe ou bien par l'intermédiaire de protéines de couplage, et provoque la libération de Ca^{2+} par $RyR1$. Dans le mécanisme de CICR (calcium-induced calcium release), c'est la liaison du Ca^{2+} , entré dans la cellule à la suite de l'ouverture du canal calcique, au RyR (de type 2 ou 3), qui va provoquer son ouverture.

logiques de ce relargage sont la dépolarisation de la membrane plasmique pour le DICR (*depolarization-induced Ca²⁺ release*) et le Ca²⁺ pour le CICR (*calcium-induced Ca²⁺ release*). Cependant, les RyR1 des muscles squelettiques non couplés aux canaux calciques sont aussi capables de CICR. L'effet du Ca²⁺ sur les RyR est complexe : RyR1 et RyR2 sont activables par des concentrations de Ca²⁺ inférieures à 100 µM tandis que des concentrations supérieures à 1 mM les bloquent [4]. Des travaux récents, également effectués dans les cellules musculaires, permettent d'envisager une activation de RyR3 selon le mécanisme de CICR [5]; contrairement à RyR1 et RyR2, RyR3 serait activé par des concentrations de Ca²⁺ supérieures à 1 mM et ne s'inactiverait pas en présence de plus fortes concentrations de Ca²⁺ [5]. Le mécanisme de CICR a été mis en évidence dans un certain nombre de neurones du système nerveux central et périphérique [6], mais le rôle physiologique des RyR, exprimés dans les neurones et supports du CICR, reste à établir.

Un domaine à explorer : le contrôle de certaines fonctions neuronales par les RyR

RyR et excitabilité neuronale

Dans un certain nombre de neurones, les potentiels d'action sont suivis d'une période d'hyperpolarisation (AHP, pour *afterhyperpolarisation*) de la membrane plasmique qui peut comprendre deux phases : l'une rapide, fAHP (pour «*fast AHP*», 1-10 ms), qui contribue à la phase de repolarisation du potentiel d'action et l'autre lente, sAHP (pour *slow AHP*, de quelques millisecondes à quelques secondes). Cette phase sAHP résulte de l'activation de canaux potassiques activés exclusivement par le Ca²⁺ (canaux de type SK, pour *small conductance*) qui engendrent un courant dit I_{sAHP}. Cette seconde phase d'hyperpolarisation lente a pour rôle de limiter la fréquence des potentiels d'action. Ce phénomène appelé «*adaptation*» se caractérise, lors d'une dépolarisation neuronale de longue durée, par une bouffée de potentiels d'action dont

la fréquence diminue et qui peut être suivie ou non par une période de silence (*figure 2A*). Il règle l'excitabilité et le fonctionnement cohérent d'ensembles de neurones organisés en réseau. Il a été montré dans différents types de neurones du système nerveux périphérique et quelques neurones du système nerveux central que ces courants I_{sAHP} sont activés par le mécanisme de CICR. Ainsi dans les neurones pyramidaux CA3 de l'hippocampe de rat, le courant I_{sAHP} est significativement réduit par le blocage du mécanisme de CICR par la ryanodine [7]. Ce mécanisme de CICR est déclenché par l'entrée de Ca²⁺ à travers des canaux calciques dépendants du voltage de type L. Nous venons de montrer, que dans les neurones CA1 de l'hippocampe de souris, les courants I_{sAHP} sont également en partie contrôlés par le mécanisme de CICR. L'introduction de ryanodine y provoque en effet une réduction d'environ 50 % de l'intensité de ces courants (*figure 2C*).

Il ressort de ces observations que l'influx de Ca²⁺ par les canaux Ca²⁺ «*voltage-dépendants*» n'est pas suffisant pour assurer une activation maximale du courant I_{sAHP}. Le signal calcique doit être immédiatement relayé et amplifié par une mobilisation du Ca²⁺ contenu dans le réticulum endoplasmique selon un mécanisme de CICR pour permettre un contrôle optimal de l'excitabilité neuronale. Cela suppose une étroite co-localisation des différents partenaires (canaux Ca²⁺, canaux SK et RyR) intervenant dans le déclenchement de ces courants I_{sAHP} responsables du phénomène d'adaptation de la fréquence des potentiels d'action (*figure 2B*).

RyR et transmission synaptique

L'ouverture des canaux Ca²⁺ dépendants du voltage, présents à la terminaison synaptique à proximité des sites de libération, permet une forte augmentation de [Ca²⁺]_c et déclenche la libération de neuromédiateur. Plusieurs travaux suggèrent cependant une participation des réservoirs intracellulaires sensibles à la ryanodine dans le contrôle de la libération de neurotransmetteur. Dans les neu-

rones du ganglion sympathique, par exemple, la libération du contenu des vésicules à cœur dense nécessiterait une libération de Ca²⁺ depuis les réserves intracellulaires sensibles à la ryanodine [8].

En utilisant comme modèle un couple synaptique cholinergique identifié dans le ganglion buccal d'un mollusque marin, l'aplysie, nous avons étudié les mécanismes présynaptiques qui modulent la quantité de neuromédiateur libérée par un potentiel d'action [9]. L'application de ryanodine (forte concentration) sur cette préparation diminue le nombre de quanta d'acétylcholine libérée tandis qu'à l'inverse, l'injection de cADPribose (messager intracellulaire facilitant le mécanisme de CICR, voir *figure 3*) dans le neurone présynaptique augmente la libération d'acétylcholine. Ces résultats plaident en faveur d'une participation du mécanisme de CICR, en complément de l'influx de Ca²⁺ *via* les canaux calciques «*voltage-dépendants*» de la terminaison présynaptique, dans l'établissement de la zone de concentration de Ca²⁺ élevée et transitoire qui déclenche la libération du neuromédiateur [10]. Les ganglions d'invertébrés sont analogues à des structures cérébrales juxtaposées et permettent d'accéder aux mécanismes intimes de la transmission synaptique qui sont universels. Le modèle «*aplysie*» permet donc d'avancer l'hypothèse selon laquelle le mécanisme de CICR *via* un RyR joue un rôle d'amplificateur dans la libération du neuromédiateur. Le Ca²⁺ mobilisé à partir de structures de stockage situées dans la terminaison présynaptique, à proximité des sites de libération du neuromédiateur, vient s'ajouter au Ca²⁺ provenant de l'influx de Ca²⁺ lié à la dépolarisation membranaire (*figure 3*).

RyR et induction des mécanismes de potentialisation et de dépression à long terme de l'efficacité synaptique

L'efficacité de la transmission synaptique peut être accrue grâce au mécanisme de potentialisation à long terme (LTP, pour *long term potentiation*) ou réduite selon un mécanisme de dépression à long terme (LTD, pour *long term depression*). L'induction

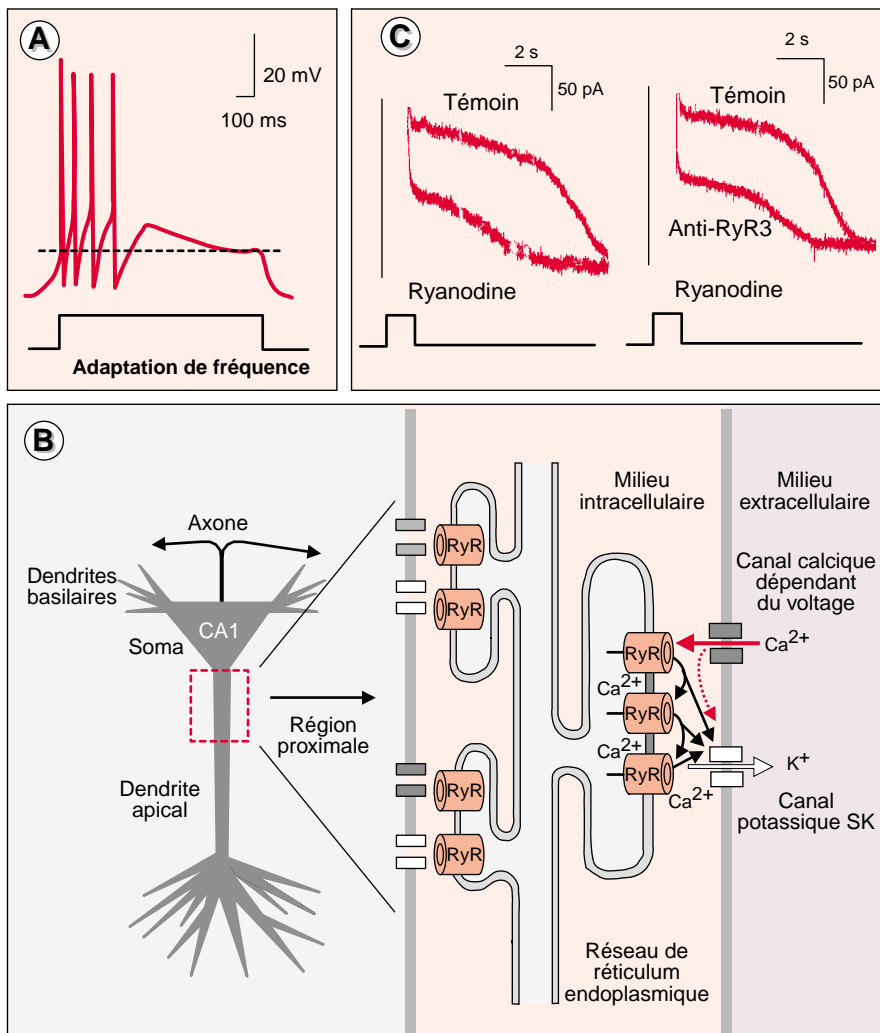


Figure 2. RyR et adaptation de la fréquence de décharge des neurones. Le phénomène d'adaptation de fréquence qui caractérise de nombreux neurones centraux se manifeste, au cours de la dépolarisation prolongée du neurone, par une diminution de la fréquence des potentiels d'action, suivie ou non d'une période de silence (A). Ce phénomène est dû à l'ouverture, pendant la période de décharge, d'un canal potassique de faible conductance (type SK) ce qui repolarise le neurone en dessous du seuil d'activation des canaux impliqués dans le potentiel d'action. Le courant I_{sAHP} (slow AHP) correspondant au flux d'ions K^+ à travers les canaux SK est produit au niveau de la région proximale du dendrite apical des neurones CA1 dans l'hippocampe (B). Il est diminué par la ryanodine (C) et dans la même proportion par un anticorps anti-RyR3 (bloquant le mécanisme de CICR). Au niveau des neurones CA1 de l'hippocampe de souris, l'entrée de Ca^{2+} par les canaux « voltage dépendants » situés probablement à proximité de canaux SK, provoque donc l'ouverture des RyR3 localisés dans cette même région proximale dendritique et l'activation consécutive par le Ca^{2+} des canaux SK.

et le maintien de ces phénomènes de plasticité sont considérés comme des mécanismes élémentaires des processus d'apprentissage et de mémorisation. S'il est généralement admis que l'influx de Ca^{2+} au travers des récep-

teurs NMDA ou des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants est un élément majeur de l'induction de ces phénomènes de plasticité synaptique, de plus en plus d'arguments suggèrent une participation des réservoirs intra-

cellulaires de Ca^{2+} [11]. Ces mécanismes de plasticité ont été particulièrement étudiés dans l'hippocampe et dans le cervelet. Dans les neurones granulaires du gyrus denté de l'hippocampe, en réponse à des stimulations à basses fréquences, on passe d'un mécanisme de LTD à un mécanisme de LTP [12, 13] en présence d'une faible concentration de ryanodine (activatrice des RyRs). Ce passage de la LTD à la LTP apparaît donc dû à une augmentation de $[Ca^{2+}]_c$ provenant de la libération de Ca^{2+} du réticulum sous l'influence de la ryanodine. Cependant, d'autres travaux décrivent une induction de la LTD par libération de Ca^{2+} par les RyR dans les cellules de Purkinje du cervelet [14]. Il n'y a donc pas d'explication claire du mécanisme par lequel une augmentation de la concentration de Ca^{2+} d'origine intracellulaire modulerait l'efficacité synaptique.

Contrôle de l'expression de gènes

Les modifications à long terme de la plasticité synaptique (phase de consolidation de la LTP ou de la LTD) requièrent une transcription de gènes et la synthèse de protéines. Plusieurs voies de transduction dépendantes du Ca^{2+} peuvent être mises en jeu pour aboutir à la phosphorylation des facteurs de transcription tels que CREB (*Ca²⁺/cAMP response element binding protein*) dont l'association à CBP (*CREB-binding protein*) est aussi dépendante du Ca^{2+} et indispensable à l'activation de gènes [15-17].

Par ailleurs, des résultats récents montrent que chez l'homme, l'expression du gène codant pour la prodynorphine [18], protéine impliquée dans les processus de mémorisation et de douleur, est réglée directement par le Ca^{2+} . En l'absence de Ca^{2+} , une protéine identifiée, baptisée DREAM (*downstream-regulatory-element antagonist modulator*), se fixe à la séquence DRE du gène de la prodynorphine et réprime son expression. La liaison des ions Ca^{2+} à DREAM lève cette inhibition.

Dans tous ces phénomènes de contrôle de l'expression de gènes, le signal Ca^{2+} pourrait accéder au noyau par diffusion ou plus probablement

par des vagues calciques depuis la membrane plasmique. L'entrée de Ca^{2+} au niveau somatique ou dendritique aurait donc plusieurs conséquences [3]: (a) l'activation des voies de transduction du signal dans le cytoplasme; (b) le déclenchement de vagues calciques. Le signal Ca^{2+} cytosolique serait ainsi amplifié et relayé jusqu'au noyau par la libération de Ca^{2+} par le réticulum endoplasmique et l'enveloppe nucléaire selon un mécanisme de CICR impliquant les RyRs et probablement les InsP3Rs.

Existe-t-il une spécialisation des différents types de RyR dans les neurones ?

Dans le cerveau des mammifères, où les trois isoformes de RyR sont exprimées, l'étude de la distribution des ARNm des différents types de RyR a montré que RyR2 est l'isoforme majoritaire puisque exprimée dans toutes les structures, que RyR1 n'est présente que dans le cervelet et que RyR3 est principalement exprimée dans trois régions particulières: l'hippocampe, le striatum et le thalamus [19, 20]. Plusieurs isoformes peuvent donc être présentes conjointement dans certaines régions du cerveau. Dans l'hippocampe de souris, par exemple, les ARNm de RyR2 et surtout de RyR3 sont localisés dans la couche pyramidale CA1. Les messagers de RyR2 sont plus abondants dans la couche pyramidale CA3 et le gyrus denté que dans CA1. Chez l'homme, des études *post-mortem* [21] ont permis de montrer une hétérogénéité de l'expression des différents RyR selon les zones du cerveau, ainsi RyR1 est majoritaire dans le cervelet alors que dans l'hippocampe on détecte principalement RyR2 et RyR3.

Puisque chaque type de RyR est capable de mobiliser du Ca^{2+} à partir du réticulum, la présence conjointe d'au moins deux types de RyR dans un même type cellulaire ainsi que leur localisation cellulaire particulière posent la question du rôle physiologique spécifique de chacun de ces RyR dans l'activité neuronale.

Nous avons montré, grâce à la pro-

duction d'un anticorps dirigé spécifiquement contre RyR3, que dans l'hippocampe de souris cette isoforme est principalement localisée dans la partie proximale des dendrites apicaux des neurones pyramidaux de la région CA1, région qui est le siège des courants I_{SAHP} actifs [22]. Dans ces neurones CA1, l'injection de cet anticorps anti-RyR3, qui bloque le mécanisme de CICR, réduit le courant I_{SAHP} dans les mêmes proportions que le fait la ryanodine (*figure 2C*). L'effet identique de la ryanodine et de l'anticorps anti-RyR3 nous a permis de proposer que seule l'activation de RyR3 (mobilisation de Ca^{2+} par un mécanisme de CICR) dans les neurones CA1 est impliquée dans l'initiation des courants I_{SAHP} et donc dans le contrôle de l'excitabilité neuronale.

Quel est alors le rôle physiologique des RyR2 également présents dans ces neurones CA1 ? L'intérêt pour une même cellule de posséder deux types de RyR réside peut-être dans la spécificité de leur localisation subcellulaire. Dans l'hippocampe de rat et de souris, RyR2 est principalement localisé dans la région somatique des neurones pyramidaux [23, 24]. On peut émettre l'hypothèse selon laquelle RyR2 jouerait un rôle dans des mécanismes cellulaires tels que l'activation de gènes puisque des récepteurs de la ryanodine ont été identifiés dans la membrane nucléaire [25]. Dans les neurones CA1 de l'hippocampe, la calexitine, une protéine cytosolique capable de se lier à RyR2, est impliquée dans l'expression de gènes tardifs observée lors des phénomènes de plasticité à long terme [26]. L'activation de RyR2 par la calexitine permettrait la libération de Ca^{2+} dans le noyau ce qui renforcerait et prolongerait l'augmentation de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire nécessaire à l'activation de facteurs de transcription. Toutefois la confirmation de cette hypothèse nécessite la mise au point d'outils capables de bloquer spécifiquement chaque type de RyR. L'injection de l'anticorps antiRyR3 dans le neurone présynaptique cholinergique du ganglion buccal d'aplysie conduit à une diminution de la libération d'ACh évoquée par un

potentiel d'action, comparable à celle observée en présence de ryanodine. Cet effet, dû au blocage du mécanisme de CICR, montre qu'un RyR « apparenté » à RyR3 peut être impliqué dans la modulation de la libération de neuromédiateur (*figure 3*). L'ensemble de nos résultats suggère qu'un même type de RyR peut, selon sa localisation subcellulaire (dendrite ou terminaison axonale) ou le modèle biologique, moduler des activités neuronales différentes (excitabilité ou libération de neuromédiateur).

Perspectives

Le réticulum endoplasmique est un vaste réseau continu de membrane qui s'étend depuis le corps cellulaire du neurone jusqu'aux terminaisons présynaptiques et à l'arborisation dendritique. Par la localisation particulière des RyR on peut imaginer, qu'en amplifiant le signal Ca^{2+} , le réticulum endoplasmique contribue à un fonctionnement optimal et assure un contrôle rigoureux des fonctions neuronales auxquelles il participe. Cette distribution des RyR dote en quelque sorte le réticulum endoplasmique de capacités d'intégration, de transmission et d'amplification du message calcique intracellulaire. Cela a conduit Michael Berridge à qualifier le réticulum endoplasmique de « neurone dans le neurone » [2, 3]. Plus que dans le mécanisme d'activation ou la différence de sensibilité au Ca^{2+} de chaque type de RyR, c'est dans leur localisation dans des régions bien déterminées et distinctes d'un même neurone que résiderait cette capacité du réticulum endoplasmique à contrôler les différentes fonctions neuronales liées à l'augmentation de $[\text{Ca}^{2+}]_c$ comme l'excitabilité, l'activation de gènes ou la plasticité synaptique.

La compréhension du rôle des RyR dans la transmission du message calcique dans un neurone est maintenant liée au développement d'outils spécifiques des différents types comme des anticorps ou de nouveaux composés dérivés de la ryanodine [27]. Il apparaît également essentiel de déterminer l'impact des protéines

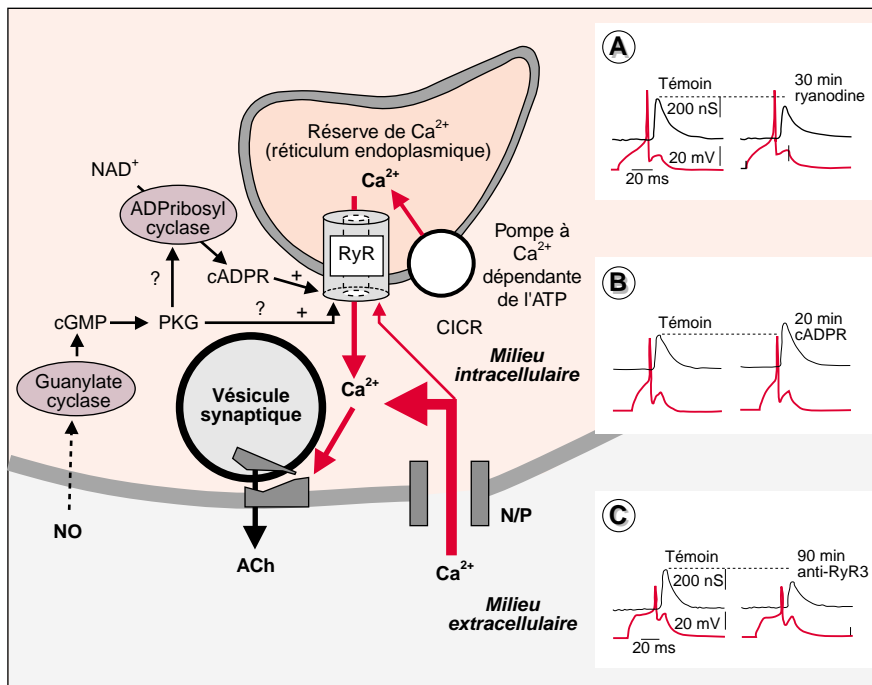


Figure 3. Modulation de la libération de neurotransmetteur (acétylcholine, ACh) au niveau d'un modèle synaptique chez un mollusque marin, l'aplysie. La libération de neurotransmetteur est déclenchée par l'influx de Ca^{2+} à travers les canaux calciques « voltage-dépendants » (de types N et P) de la terminaison. Cet influx de Ca^{2+} est à l'origine de la zone de concentration de Ca^{2+} élevée qui permet le déclenchement du mécanisme de libération du neurotransmetteur. La concentration de Ca^{2+} dans ce microdomaine calcique peut être modulée par du Ca^{2+} libéré de structures de réserves selon le mécanisme de CICR. En effet, le blocage du CICR par la ryanodine sur cette préparation induit une diminution de la libération de neurotransmetteur (diminution d'amplitude de la réponse postsynaptique) évoquée par un potentiel d'action présynaptique (voir encart A). En revanche, la facilitation du mécanisme de CICR par l'injection d'ADP-ribose cyclique (cADPR) dans le neurone présynaptique, provoque une augmentation de la libération de neurotransmetteur (encart B). Le RyR impliqué est apparenté au RyR de type 3 des vertébrés puisque l'injection de l'anticorps anti-RyR3 dans le neurone présynaptique diminue la libération de neurotransmetteur (encart C). Le mécanisme de CICR peut être modulé par le monoxyde d'azote (NO). Le NO facilite la transmission synaptique en activant une guanylate cyclase soluble. Le cGMP produit est un activateur de la protéine kinase G qui pourrait soit activer directement le RyR soit activer l'ADP-ribose cyclase et la production de cADPR.

associées (calmoduline, immunophilines...) aux différents types de RyR dans le contrôle fin des flux de Ca^{2+} . A un niveau plus intégré, la détermination des mécanismes modulant l'activité des RyR par la mise en jeu de récepteurs membranaires métabotropiques ou par des messagers diffusibles comme le monoxyde d'azote reste à établir dans certaines fonctions cérébrales comme les processus de mémorisation ■

m/s n° 12, vol. 15, décembre 99

Remerciements

Les auteurs ont bénéficié du soutien de l'AFM et de la DGA.

RÉFÉRENCES

1. Sharp AH, Nucifora FC, Blondel O, *et al.* Differential cellular expression of isoforms of inositol 1,4,5-triphosphate receptors in neurons and glia in brain. *J Comp Neurol* 1999; 406: 207-20.

2. Berridge MJ. Elementary and global aspects of calcium signaling. *J Physiol* 1997; 499: 291-306.

3. Berridge MJ. Neuronal calcium signaling. *Neuron* 1998; 21: 13-26.

4. Shoshan-Barmatz V, Ashley RH. The structure, function, and cellular regulation of ryanodine-sensitive Ca^{2+} release channels. *Int Rev Cytol* 1998; 183: 185-270.

5. Sonnleitner A, Conti A, Bertocchini F, Schindler H, Sorrentino V. Functional properties of the ryanodine receptor type 3 (RyR3) Ca^{2+} release channel. *EMBO J* 1998; 17: 2790-8.

6. Verkhratski A, Shmigol A. Calcium-induced calcium release in neurones. *Cell Calcium* 1996; 19: 1-14.

7. Tanabe M, Gähwiler BH, Gerber U. L-Type Ca^{2+} channels mediate the slow Ca^{2+} -dependent afterhyperpolarization current in rat CA3 pyramidal cells *in vitro*. *J Neurophysiol* 1998; 80: 2268-73.

8. Peng Y. Ryanodine-sensitive component of calcium transients evoked by nerve firing at presynaptic nerve terminals. *J Neurosci* 1996; 16: 6703-12.

9. Fossier P, Tauc L, Baux G. Calcium transients and neurotransmitter release at an identified synapse. *Trends Neurosci* 1999; 22: 161-6.

10. Mothet JP, Fossier P, Meunier FM, Stinakre J, Tauc L, Baux G. Cyclic ADP-ribose and calcium-induced calcium release regulate neurotransmitter release at a cholinergic synapse of *Aplysia*. *J Physiol* 1998; 507: 405-14.

11. Frenguelli BG, Irving AJ, Collingridge GL. Ca^{2+} stores and hippocampal synaptic plasticity. *Semin Neurosci* 1996; 8: 301-9.

12. Wang Y, Wu J, Rowan MJ, Anwyl R. Ryanodine produces a low frequency stimulation-induced NMDA receptor-independent long-term potentiation in the rat dentate gyrus *in vitro*. *J Physiol* 1996; 495: 755-67.

13. Wang Y, Rowan MJ, Anwyl R. Induction of LTD in the dentate gyrus *in vitro* is NMDA receptor independent, but dependent on Ca^{2+} influx via low-voltage-activated Ca^{2+} channels and release of Ca^{2+} from intracellular stores. *J Neurophysiol* 1997; 77: 812-25.

14. Kohda K, Inoue T, Mikoshiba K. Ca^{2+} release from Ca^{2+} stores, particularly from ryanodine-sensitive Ca^{2+} stores, is required for the induction of LTD in cultured cerebellar Purkinje cells. *J Neurophysiol* 1995; 74: 2184-8.

15. Deisseroth K, Bito H, Tsien RW. Signaling from synapse to nucleus: postsynaptic CREB phosphorylation during multiple forms of hippocampal synaptic plasticity. *Neuron* 1996; 16: 89-101.

16. Bito H, Deisseroth K, Tsien RW. Calcium-dependent regulation in neuronal gene expression. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 419-29.

RÉFÉRENCES

17. Hardingham GE, Chawla S, Johnson CM, Bading H. Distinct functions of nuclear and cytoplasmic calcium in the control of gene expression. *Nature* 1997; 385: 260-5.
18. Carrion AM, Link WA, Ledo F, Mellstrom B, Naranjo JR. DREAM is a Ca^{2+} -regulated transcriptional repressor. *Nature* 1999; 398: 80-4.
19. Furuichi T, Furutama D, Hakamata Y, Nakai J, Takeshima IH, Mikoshiba K. Multiple types of ryanodine receptor/ Ca^{2+} release channels are differentially expressed in rabbit brain. *J Neurosci* 1994; 14: 4794-805.
20. Giannini G, Conti A, Mammarella S, Scrobogna M, Sorrentino V. The ryanodine receptor/calcium channel genes are widely and differentially expressed in murine brain and peripheral tissues. *J Cell Biol* 1995; 128: 893-903.
21. Martin C, Chapman KE, Seckl JR, Ashley RH. Partial cloning and differential expression of ryanodine receptor/calcium-release channel genes in human tissues including the hippocampus and cerebellum. *Neuroscience* 1998; 85: 205-16.
22. Sah P, Bekkers JM. Apical dendritic location of slow afterhyperpolarization current in hippocampal pyramidal neurons: implications for the integration of long-term potentiation. *J Neurosci* 1996; 16: 4537-42.
23. Nakanishi S, Kuwajima G, Mikoshiba K. Immunohistochemical localization of ryanodine receptors in mouse central nervous system. *Neurosci Res* 1992; 15: 130-42.
24. Seymour-Laurent KJ, Barish ME. Inositol 1,4,5-triphosphate and ryanodine receptor distributions and patterns of acetylcholine- and caffeine-induced calcium release in cultured mouse hippocampal neurons. *J Neurosci* 1995; 15: 2592-608.
25. Gerasimenko OV, Gerasimenko JV, Tepikin AV, Petersen OH. ATP-dependent accumulation and inositol triphosphate- or cyclic ADP-ribose-mediated release of Ca^{2+} from the nuclear envelope. *Cell* 1995; 80: 439-44.
26. Alkon DL, Nelson TJ, Zhao W, Cavallaro S. Time domains of neuronal Ca^{2+} signaling and associative memory: steps through a calyculin, ryanodine receptor, K^{+} channel cascade. *TINS* 1998; 21: 529-37.
27. Sutko JL, Airey JA, Welch W, Ruest L. The pharmacology of ryanodine and related compounds. *Pharmacol Rev* 1997; 49: 53-95.

Pascal Chameau
Yvonne Van De Vrede
Estelle Lucas-Meunier
Gérard Baux
Philippe Fossier

Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire, Cnrs, 1, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

TIRÉS À PART

P. Fossier.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Vivre et ne pas laisser mourir.

PEA-15 est une petite molécule de 15 kDa phosphorylée par la protéine-kinase C et la kinase dépendante du calcium et de la calmoduline de type 2, exprimée en grande abondance dans le système nerveux, et plus particulièrement dans les astrocytes. La présence d'un domaine DED (*death effector domain*) au niveau de la partie amino-terminale de la molécule suggérerait un rôle dans la modulation de la cascade apoptotique initiée par les récepteurs TNFR1 ou Fas. De fait la transfection de PEA-15 dans des cellules de la lignée MCF7 protège ces cellules de la mort cellulaire induite par FasL ou TNF [1]. La démonstration du mécanisme d'action appelle cependant des réserves, de même que l'usage exclusif de l'autocitation. Heureusement un second article vient effectivement démon-

trer le rôle protecteur de PEA-15 dans un cadre plus physiologique [2]. PEA-15 interagit *in vitro* avec l'adaptateur FADD et la pro-caspase 8, le domaine DED s'avérant nécessaire mais non suffisant. L'étude est poursuivie sur des cellules issues d'une souche de souris mutante, dont le gène codant pour PEA-15 a été invalidé par recombinaison homologue. Les astrocytes de souris sauvages, qui expriment PEA-15, sont résistants au TNF, tandis que 60 % des astrocytes de souris mutantes PEA-15^{-/-} entrent en apoptose dans les 24 h suivant le traitement par TNF. La réexpression de la protéine après transfection restaure la protection contre les effets délétères du TNF. *In vivo*, les astrocytes sont des cellules présentatrices d'antigène dans le système nerveux central. Ils produisent un grand nombre de cytokines dont le TNF,

qui a pour principal effet physiologique d'induire, par une boucle autocrine, la synthèse de molécules d'adhérence responsables du recrutement des lymphocytes. Le rôle protecteur du TNF dans le système nerveux est d'ailleurs confirmé par l'aggravation des conséquences d'un traumatisme crânien chez des souris porteuses d'une délétion du récepteur TNFR1 [3]. Mais la production de TNF par les astrocytes et ses effets protecteurs *via* le facteur NF- κ B sont retardés dans le temps, ce qui demande dès le départ une rigoureuse protection contre une réaction réellement... suicidaire.

- [1. Condorelli G, *et al. Oncogene* 1999; 18: 4409-15.]
[2. Kitsberg D, *et al. J Neurosci* 1999; 19: 8244-51.]
[3. Sullivan PG, *et al. J Neurosci* 1999; 19: 6248-56.]