

tures enrichies en filaments d'actine et en complexe Arp2/3, dont la formation nécessite l'activité de Cdc42 et qui sont inhibées par l'expression du domaine RhoGAP d'ARHGAP10.

En conclusion, nos résultats démontrent qu'ARF1 exerce un double contrôle sur la polymérisation de l'actine au niveau de l'appareil de Golgi, positif à travers la cascade COPI/Cdc42/N-WASP/Arp2/3, et négatif en régulant l'activité de Cdc42 à travers ARHGAP10 (Figure 1). La conjonction de ces deux voies de signalisation est probablement nécessaire pour assurer la dynamique du cytosquelette d'actine au niveau de l'appareil de Golgi. Des expériences futures diront si ce cytosquelette d'actine a un rôle structurant au niveau de l'appareil de Golgi et/ou est impliqué dans la formation des vésicules de transport. ♦

**ARHGAP10, a novel RhoGAP at the cross-road between ARF1 and Cdc42 pathways, regulates Arp2/3 complex and actin dynamics on Golgi membranes**

## RÉFÉRENCES

1. Chavrier P, Goud B. The role of ARF and rab GTPases in membrane transport. *Curr Opin Cell Biol* 1999 ; 11 : 466-75.
2. Donaldson JG, Jackson CL. Regulators and effectors of the ARF GTPases. *Curr Opin Cell Biol* 2000 ; 12 : 475-82.
3. Antony B. Contrôle de l'assemblage des manteaux protéiques COPI par les petites protéines G Arf et Sar. *Med Sci (Paris)* 2002 ; 18 : 1012-6.
4. Bonifacino JS, Lippincott-Schwartz J. Coat proteins: shaping membrane transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003 ; 4 : 409-14.
5. Stames M. Regulating the actin cytoskeleton during vesicular transport. *Curr Opin Cell Biol* 2002 ; 14 : 428-33.
6. Carreno S, Engqvist-Goldstein AE, Zhang CX, et al. Actin dynamics coupled to clathrin-coated vesicle formation at the trans-Golgi network. *J Cell Biol* 2004 ; 165 : 781-8.
7. Etienne-Manneville S, Hall A. Rho GTPases in cell biology. *Nature* 2002 ; 420 : 629-35.
8. Qualmann B, Mellor H. Regulation of endocytic traffic by Rho GTPases. *Biochem J* 2003 ; 371 : 233-41.
9. Camera P, Da Silva JS, Griffiths G, et al. Citron-N is a neuronal Rho-associated protein involved in Golgi organization through actin cytoskeleton regulation. *Nat Cell Biol* 2003 ; 5 : 1071-8.
10. Musch A, Cohen D, Kreitzer G, Rodriguez-Boulan E. Cdc42 regulates the exit of apical and basolateral proteins from the trans-Golgi network. *EMBO J* 2001 ; 20 : 2171-9.
11. Luna A, Matas OB, Martinez-Menarguez JA, et al. Regulation of protein transport from the Golgi complex to the endoplasmic reticulum by CDC42 and N-WASP. *Mol Biol Cell* 2002 ; 13 : 866-79.
12. Matas OB, Martinez-Menarguez JA, Egea G. Association of Cdc42/N-WASP/Arp2/3 signaling pathway with Golgi membranes. *Traffic* 2004 ; 5 : 838-46.
13. Wu WJ, Erickson JW, Lin R, Cerione RA. The gamma-subunit of the coatomer complex binds Cdc42 to mediate transformation. *Nature* 2000 ; 405 : 800-4.
14. Chen JL, Lacomis L, Erdjument-Bromage H, et al. Cytosol-derived proteins are sufficient for Arp2/3 recruitment and ARF/coatomer-dependent actin polymerization on Golgi membranes. *FEBS Lett* 2004 ; 566 : 281-6.
15. Dubois T, Paleotti O, Mironov AA, et al. Golgi-localized GAP for Cdc42 functions downstream of ARF1 to control Arp2/3 complex and F-actin dynamics. *Nat Cell Biol* 2005 ; 7 : 353-64.
16. Basseres DS, Tizzei EV, Duarte AA, et al. ARHGAP10, a novel human gene coding for a potentially cytoskeletal Rho-GTPase activating protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 ; 294 : 579-85.
17. Bernards A. GAPs galore! A survey of putative Ras superfamily GTPase activating proteins in man and Drosophila. *Biochim Biophys Acta* 2003 ; 1603 : 47-82.

## NOUVELLE

### Action et sécrétion de l'insuline Double jeu pour les canaux potassiques

Pascal Ferré

► Le glucose est un des substrats énergétiques obligatoires d'un certain nombre de tissus, comme les hématies, la *medulla rénale* et le cerveau. Ce dernier utilise chez l'homme environ 120 g de glucose par jour. Un apport continu de glucose est donc une condition absolue de notre survie et l'organisme a développé des stratégies lui permettant de faire face au caractère discontinu des apports nutritionnels. Après le repas, le glucose arrivant en abondance est mis

en réserve sous forme de glycogène dans les organes, en particulier dans le foie. Dans le foie et les muscles, ce processus est contrôlé par l'insuline, sécrétée en cas d'absorption glucidique. À distance des repas, le foie libère du glucose à partir du glycogène (glycogénolyse) puis si la période de jeûne se prolonge (quelques heures), le foie met en route une synthèse *de novo* de glucose appelée néoglucogénèse permettant de fabriquer

du glucose à partir des acides aminés contenus dans les protéines (cela permet de comprendre pourquoi le jeûne s'accompagne d'une fonte musculaire). L'insuline sécrétée au moment du repas inhibe la glycogénolyse et la gluconéogenèse, évitant ainsi un apport simultané endogène et exogène de glucose et l'hyperglycémie qui pourrait en résulter. L'insuline a donc un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie glucidique par ses actions directes sur le foie.

Le mécanisme de sécrétion de cette hormone lorsque la glycémie s'élève fait schématiquement intervenir une augmentation de l'utilisation de glucose par

Inserm U.671, Centre de Recherches Biomedicales des Cordeliers, Université Pierre et Marie Curie, 15, rue de l'École de Médecine, 75270 Paris Cedex 06, France.  
[pferré@bhd.c.jussieu.fr](mailto:pferré@bhd.c.jussieu.fr)



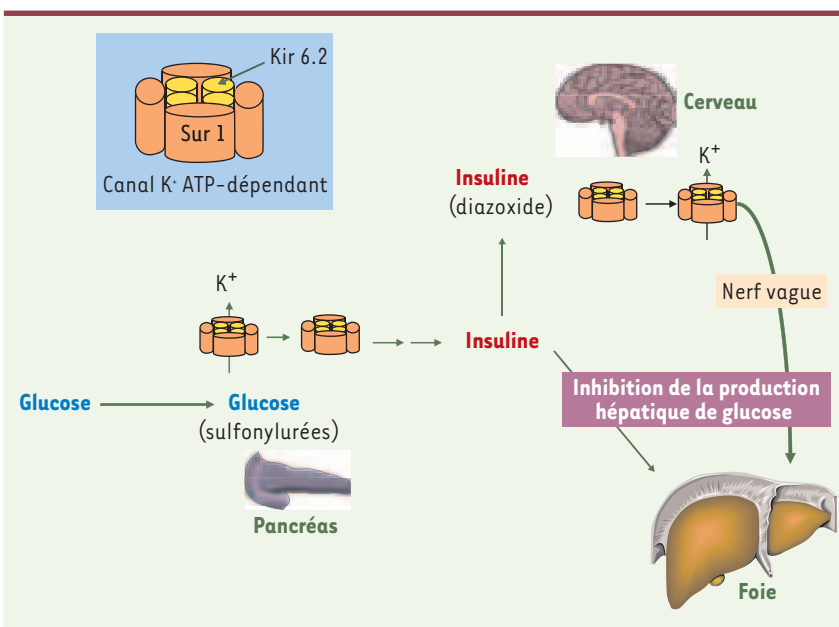
la cellule  $\beta$ -pancréatique, une production accrue d'ATP et une diminution du rapport ADP/ATP conduisant à la fermeture de canaux  $K^+$  ATP-dépendants (Figure 1). Cela entraîne une dépolarisation cellulaire qui permet l'ouverture de canaux  $Ca^{2+}$  dépendant du voltage. L'augmentation du calcium intracellulaire, de concert avec d'autres seconds messagers (AMPC), stimule la libération d'insuline.

Le canal  $K^+$  pancréatique dépendant de l'ATP (Figure 1) est un hétéro-octamère formé de quatre sous-unités appelés Kir 6.2 (*inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel*), le canal ionique proprement dit et de quatre sous-unités régulatrices appelées SUR 1 (*sulfonylurea receptor*), de la famille des transporteurs ABC (*ATP-binding cassette*) [1]. C'est en se liant à ces sous-unités que les drogues de la famille des sulfonyles (par exemple le tolbutamide ou le glibenclamide) utilisées dans le traitement du diabète de type 2 ferment le canal potassique et stimulent la sécrétion d'insuline. Inversement, le diazoxide en se liant à SUR 1 ouvre le canal potassique et inhibe la sécrétion d'insuline. Le même type de canal est également présent dans les neurones alors que des isoformes différentes de SUR (SUR 2A et B) sont présentes dans les muscles squelettiques, le muscle cardiaque et les muscles lisses [2]. Les isoformes SUR 2 ont une affinité beaucoup plus faible pour les sulfonyles que SUR 1.

On sait, depuis Claude Bernard et sa célèbre « piqûre » du plancher du 4<sup>e</sup> ventricule entraînant un diabète transitoire, que le cerveau peut contrôler l'homéostasie glucidique. Bien que l'utilisation du glucose dans le cerveau ne soit pas dépendante de l'insuline (ce qui entraînerait un fonctionnement cérébral assez chaotique puisqu'il dépendrait de l'absorption de glucides !), il a été montré que l'insuline pouvait avoir une action centrale sur le métabolisme énergétique, en diminuant la prise alimentaire et en favorisant la dépense énergétique [3]. L'insuline peut également exercer au niveau central une action sur le

métabolisme glucidique périphérique et en particulier hépatique. En effet, une injection intra-cérébroventriculaire d'insuline diminue la production hépatique de glucose [4], alors que le blocage de la signalisation insulinique au niveau hypothalamique a l'effet inverse. Rappelons que l'hypothalamus contient, au sein de noyaux spécifiques, des neurones exerçant un effet anabolique (stimulation de la prise de nourriture, diminution de la dépense énergétique), ou catabolique (augmentation de la dépense énergétique, inhibition de la prise alimentaire). En 2000, T.S. Zheng *et al.* ont montré que l'insuline pouvait diminuer par hyperpolarisation l'activité d'une sous-population de neurones dans les noyaux arqués et ventromédians de l'hypothalamus, en ouvrant des canaux  $K^+$  dépendants de l'ATP [5]. Cette observation vient d'être prolongée en montrant que la modulation de l'activité

de ces canaux entraînait des modifications très importantes du métabolisme glucidique hépatique chez le rat. Pocai *et al.* [6] ont utilisé un activateur du canal, le diazoxide délivré par voie intracérébroventriculaire ou par voie intrahypothalamique. Cela entraîne une hypoglycémie liée à une inhibition de la production hépatique de glucose et en particulier de la gluconéogenèse, un effet très semblable à celui de l'insuline administrée au niveau hypothalamique. Les effets inhibiteurs centraux de l'insuline sur la production hépatique de glucose peuvent être supprimés en utilisant une sulfonyle bloquant le canal  $K^+$  ou chez des souris dont le gène *SUR 1* a été inactivé. Les auteurs ont enfin démontré que les branches efférentes hépatiques du nerf vague étaient nécessaires à la transmission du signal insulinique du cerveau vers le foie. Le mécanisme de signalisation qui va du récepteur de



**Figure 1. Le canal  $K^+$  pancréatique dépendant de l'ATP.** Le glucose absorbé au moment du repas est utilisé par la cellule  $\beta$ -pancréatique, ce qui conduit à la fermeture des canaux potassiques (voir les sous-unités du canal dans l'encart) et à la sécrétion d'insuline. L'effet du glucose, la fermeture des canaux  $K^+$ , peut être mimé par les sulfonyles. L'insuline inhibe, par des effets directs sur la cellule hépatique, la production de glucose. L'insuline agit aussi sur le cerveau au niveau de l'hypothalamus en entraînant dans une population de neurones l'ouverture des canaux  $K^+$ . Cela déclenche un signal, relayé par le nerf vague, qui entraîne également l'inhibition de la production hépatique de glucose. L'effet de l'insuline sur l'ouverture des canaux potassiques peut être mimé par le diazoxide.

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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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  $\beta$ -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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> doivent être fermés dans les cellules  $\beta$  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<sup>+</sup> channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats. *Nat Neurosci* 2000 ; 3 : 757-8.
6. Pocai 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](mailto:hubert.vaudry@univ-rouen.fr)

[bruno.gonzales@univ-rouen.fr](mailto: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