



fixés par les protéines du PcG dans l'embryon mais plus au stade pupal ou au stade adulte<sup>1</sup>. Cela pourrait indiquer que la répression des gènes par les protéines du PcG permettrait une certaine plasticité au cours du développement. Cette bivalence des régions régulatrices impliquant la marque répressive H3K27me<sub>3</sub> et la marque active H3K4me<sub>3</sub> a été mise en évidence dans les cellules ES par deux autres études génomiques [10, 11]. Dans ces articles, les auteurs montrent notamment que des domaines répressifs caractérisés par une forte densité de la marque répressive H3K27me<sub>3</sub> contiennent de plus petits domaines contenant la marque active H3K4me<sub>3</sub>. Cette caractéristique chromatinienne permet d'établir un modèle de compétition où un jeu de gènes-clés du développement et de la

différenciation serait maintenu réprimé par défaut par les protéines du PcG mais préparés à leur réactivation potentielle (Figure 2).

Ainsi, ces études génomiques de cartographie des protéines du PcG ont posé les fondations essentielles à la compréhension des mécanismes épigénétiques gouvernant la destinée cellulaire. ♦

### Polycomb controls the cell fate

#### RÉFÉRENCES

1. Bantignies F, Cavalli G. Cellular memory and dynamic regulation of polycomb group proteins. *Curr Opin Cell Biol* 2006 ; 18 : 275-83.
2. Valk-Lingbeek ME, Bruggeman SW, van Lohuizen M. Stem cells and cancer. The polycomb connection. *Cell* 2004 ; 118 : 409-18.
3. Tolhuis B, Muijers I, de Wit E, Teunissen H, Talhout W, van Steensel B, and van Lohuizen M. Genome-wide profiling of PRC1 and PRC2 Polycomb chromatin binding in *Drosophila melanogaster*. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 694-9.
4. Negre N, Hennetin J, Sun LV, Lavrov S, Bellis M, White KP, Cavalli G. Chromosomal Distribution of PcG Proteins during *Drosophila* Development. *PLoS Biol* 2006 ; 4 : e170.
5. Schwartz YB, Kahn TG, Nix DA, Li XY, Bourgon R, Biggin M, Pirrotta V. Genome-wide analysis of Polycomb targets in *Drosophila melanogaster*. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 700-5.
6. Bracken AP, Dietrich N, Pasini D, Hansen KH, Helin K. Genome-wide mapping of Polycomb target genes unravels their roles in cell fate transitions. *Genes Dev* 2006 ; 20 : 1123-36.
7. Boyer LA, Plath K, Zeitlinger J, et al. Polycomb complexes repress developmental regulators in murine embryonic stem cells. *Nature* 2006 ; 441 : 349-53.
8. Lee TI, Jenner RG, Boyer LA, et al. Control of developmental regulators by polycomb in human embryonic stem cells. *Cell* 2006 ; 125 : 301-13.
9. Squazzo SL, O'Geen H, Komashko VM, et al. Suz12 binds to silenced regions of the genome in a cell-type-specific manner. *Genome Res* 2006 ; 16 : 890-900.
10. Azuara V, Perry P, Sauer S, et al. Chromatin signatures of pluripotent cell lines. *Nat Cell Biol* 2006 ; 8 : 532-8.
11. Bernstein BE, Mikkelsen TS, Xie C, et al. A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells. *Cell* 2006 ; 125 : 315-26.

## NOUVELLE

### Les TRPV, des canaux qui vous donnent soif !

Reza Sharif Naeini, Sorana Ciura, Charles W. Bourque

Départements de neurologie-neurochirurgie et de médecine à l'Université McGill, Centre de recherches en neurosciences L7-216, Division de neurologie, Hôpital Général de Montréal et Université McGill, 1650, avenue Cedar, Montréal (Québec), H3G 1A4 Canada.  
[charles.bourque@mcgill.ca](mailto:charles.bourque@mcgill.ca)

> Il y a plus de cent ans Claude Bernard énonçait que la « *fixité du milieu intérieur* » était une condition nécessaire à la « *vie libre et indépendante* » [1]. Tel qu'il l'avait anticipé, il est maintenant établi que la plupart des mécanismes homéostatiques ont pour but essentiel de maintenir la constance des paramètres physico-chimiques des fluides corporels. La pression osmotique du sérum, représentant la concentration des substances dissoutes dans le sang, figure de façon prééminente parmi les paramètres les plus fortement défendus par l'organisme. Les déviations aiguës et significatives (> 10%) de l'osmolarité sanguine entraînent des changements du volume cérébral qui peuvent provoquer une progression de désordres neurologiques : migraine, confusion, convulsions, coma

et mort. Les mammifères évitent normalement ces conséquences en corrigeant les fluctuations osmotiques de façon précoce par des modulations concordantes de la soif et de la libération d'hormone antidiurétique (vasopressine) [2]. L'état hyper-osmotique est compensé par une augmentation de la soif et de la sécrétion de vasopressine pour accroître la rétention d'eau par le rein. Réciproquement, l'hypo-osmolarité est corrigée par l'inhibition de la soif et de la libération de vasopressine. Bien que l'existence de cette régulation soit maintenant établie, les mécanismes moléculaires qui assurent cette régulation demeurent inconnus. Deux études récentes nous ont permis de démontrer

qu'un produit du gène codant pour le canal ionique *transient receptor potential vanilloid* (TRPV) de type 1 (TRPV1) est nécessaire pour installer le processus de transduction des osmorécepteurs cérébraux et pour susciter l'activation de la soif et de la libération de vasopressine.

#### Les osmorécepteurs au cœur de l'homéostasie hydrominérale

La coordination des mécanismes d'osmorégulation est réalisée dans le cerveau et dépend de l'existence de neurones ayant

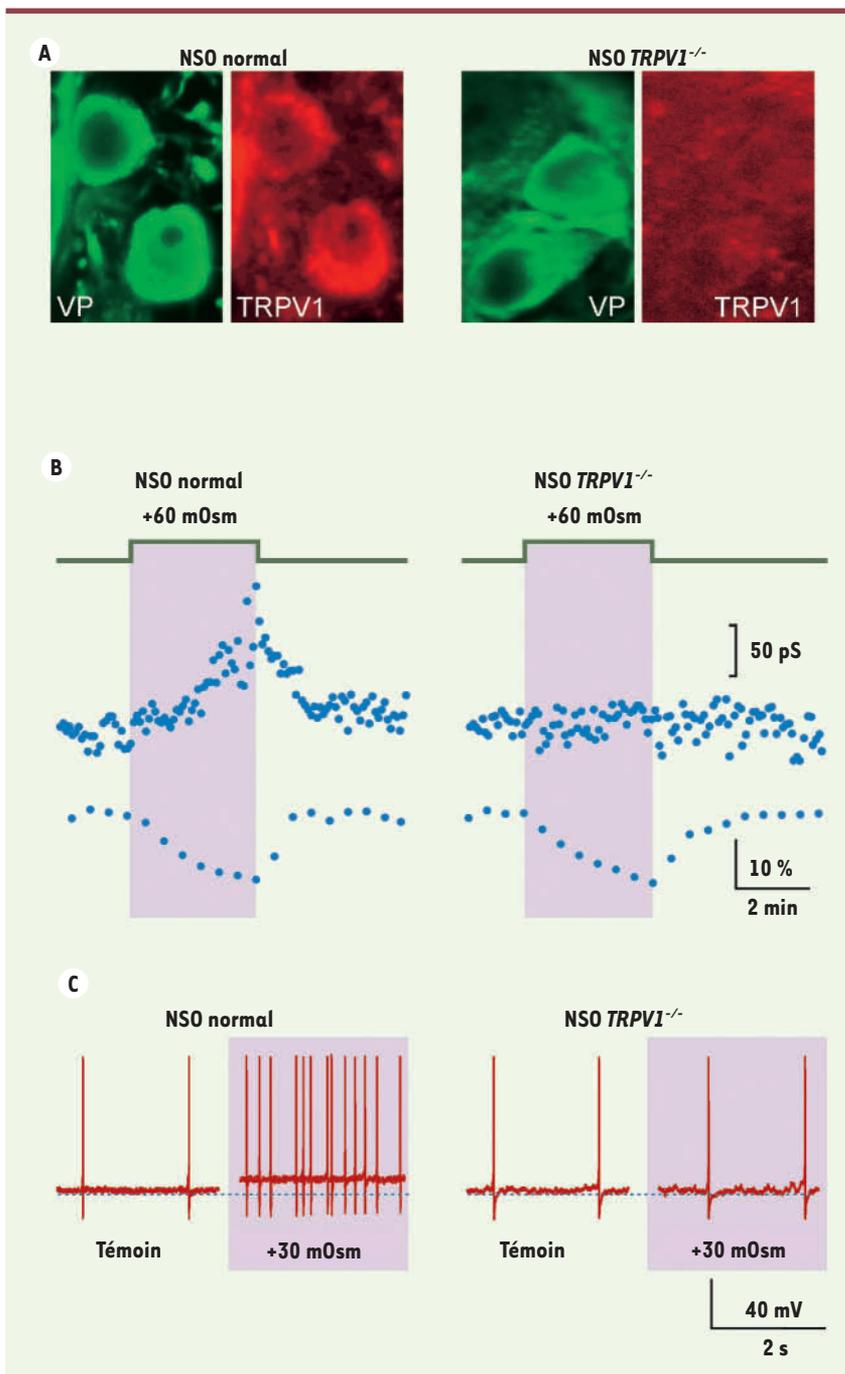
la capacité de détecter les changements de pression osmotique qui surviennent dans leur environnement immédiat. Ces osmorécepteurs sont localisés principa-

lement dans la partie antérieure de l'hypothalamus, notamment dans l'organe vasculaire de la lame terminale (OVL) [2]. Nos mesures électrophysiologiques

chez des souris ont montré que les osmorécepteurs déclenchent spontanément des potentiels d'action en situation isotonique, et que la fréquence de cette activité électrique diminue en présence d'un milieu hypotonique et augmente en situation hypertonique [3]. Ces changements de la fréquence des potentiels d'action servent à faire connaître l'état osmotique de l'organisme à d'autres groupes de neurones plus directement responsables du contrôle de la soif ou de la libération de vasopressine [2]. Par exemple, il a été montré que des changements dans la libération de glutamate par les terminaisons axoniques des neurones de l'OVL, contribuent à la modulation de l'activité des neurones produisant la vasopressine dans le noyau supra-optique (NSO) [2]. De surcroît, les neurones du NSO sont aussi eux-mêmes des osmorécepteurs [4], si bien que le contrôle osmotique de leur activité électrique est prescrit par une combinaison de facteurs notamment l'osmosensibilité intrinsèque, la libération de glutamate par les neurones de l'OVL et des interactions neuro-gliales en association avec la taurine [2,5].

### Le mécanisme cellulaire de l'osmoréception

Le mécanisme par lequel la transduction osmotique par les osmorécepteurs se produit a été mis en évidence par des expériences électrophysiologiques sur des neurones isolés à partir de l'OVL et du NSO de rats et de souris. Il a été montré que l'excitation de ces cellules par l'hyperosmolarité résulte de l'activation de canaux ioniques perméables aux ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  [6]. L'ouverture de ces canaux induit un courant transmembranaire entrant causant une dépolarisation du neurone et une augmentation de la fréquence de décharge des potentiels d'action. L'augmentation de la probabilité d'ouverture du canal transducteur se produit de concert avec la réduction de volume qui accompagne un stimulus hypertonique. Inversement, la probabilité d'ouverture décroît pen-



**Figure 1.** A. Absence d'expression de protéine TRPV1 (marquage rouge) dans les neurones du NSO contenant la vasopressine (VP, marquage vert) chez les souris *TRPV1<sup>-/-</sup>*. B. L'augmentation de conductance causée par la réduction de volume associée à l'hyperosmolarité est absente dans les neurones du NSO de souris *TRPV1<sup>-/-</sup>*. C. La dépolarisation et l'augmentation de la fréquence de décharge des potentiels d'action induites par l'hyperosmolarité sont absentes dans les neurones du NSO de souris *TRPV1<sup>-/-</sup>* (modifiée d'après [10]).



dant l'augmentation de volume produite en état hypotonique. Les mécanismes par lesquels les changements de volume maîtrisent la probabilité d'ouverture demeurent inconnus, mais pourraient être liés à la mécanosensibilité intrinsèque du canal [4]. L'identification éventuelle des gènes codant pour le canal osmotransducteur permettra d'améliorer notre compréhension des mécanismes par lesquels les changements d'osmolarité contrôlent ce canal ionique, et de révéler comment les mutations de ces gènes pourraient contribuer à susciter des pathologies d'homéostasie hydrominérale [7].

### Les TRPV : des canaux qui vous donnent soif !

Une étape importante a été atteinte par la découverte qui a établi que certains membres de la famille de canaux cationiques codés par les gènes TRPV peuvent être modulés par les changements d'osmolarité et peuvent contribuer à la bonne marche de l'osmorégulation. Les gènes *TRPV2* et *TRPV4*, par exemple, sont exprimés chez les osmorécepteurs [8], et des stratégies d'expression hétérologue ont montré que les canaux homomultimériques formés par ces gènes produisent des canaux qui peuvent être activés par l'hypo-osmolarité [9]. Bien que ce phénotype soit l'inverse de celui du canal propre aux osmorécepteurs, la caractérisation de ces gènes a permis néanmoins de mettre en évidence une première famille de canaux cationiques modulables par l'osmolarité. Il demeure possible que des produits des gènes

*TRPV2* et *TRPV4* puissent contribuer à la constitution du canal transducteur propre aux osmorécepteurs. En effet, il a été montré que l'inactivation du gène *TRPV4* atténue la modulation de la soif et la libération de vasopressine induites par la stimulation osmotique [8]. Nos deux études récentes ont aussi démontré que l'inactivation du gène *TRPV1* atténue la stimulation de la soif [3] et la libération de vasopressine [10] induites par l'hyperosmolarité plasmatique. Conséquemment, l'osmolarité du sérum de souris chez lesquelles le gène *TRPV1* a été inactivé (*TRPV1*<sup>-/-</sup>) dépasse largement (> 3%) celle des souris normales. Ces observations ont motivé l'étude du rôle potentiel du *TRPV1* dans l'osmoréception. En combinant la technique du RT-PCR et le marquage immunohistochimique, nous avons récemment établi que les neurones du NSO expriment un variant d'épissage du *TRPV1* qui produit une protéine dont la partie aminoterminal est tronquée. L'analyse électrophysiologique des cellules du NSO et de l'OVLt obtenus de souris *TRPV1*<sup>-/-</sup>, nous a permis de conclure que cette protéine tronquée peut avoir à jouer un rôle dans l'osmosensibilité de ces cellules. En effet, bien que l'hyperosmolarité entraîne toujours une réduction du volume cellulaire, des osmorécepteurs isolés de l'OVLt [3] et du NSO [10] des souris transgéniques *TRPV1*<sup>-/-</sup>, celle-ci ne s'accompagne pas de l'augmentation de la conductance membranaire, ni de la dépolarisation, ni du changement de la fréquence de décharge des potentiels d'action observés chez les souris témoins

(Figure 1). L'absence de produits du gène *TRPV1* semble donc empêcher soit la production du canal osmotransducteur, sa localisation membranaire, ou encore son contrôle par les changements du volume cellulaire. Les études à venir nous permettront de mieux comprendre comment les canaux TRPV contribuent à déclencher l'osmosensibilité des osmorécepteurs, et à assurer la stabilité du milieu intérieur. ♦

### TRPVs: ion channels that make you thirsty!

#### RÉFÉRENCES

1. Bernard C. *Cours de physiologie générale du Muséum d'histoire naturelle. De la vie commune aux animaux et aux végétaux*. Paris : J. Ballière et Fils, 1878 : 404.
2. Voisin DL, Bourque CW. Integration of sodium and osmosensory signals in vasopressin neurons. *Trends Neurosci* 2002 ; 25 : 199-205.
3. Ciura S, Bourque CW. TRPV1 is required for intrinsic osmoreception in OVLt neurons and for normal thirst responses to systemic hyperosmolality. *J Neurosci* 2006 (sous presse).
4. Oliet SHR, Bourque CW. Mechanosensitive channels transduce osmosensitivity in supraoptic neurons. *Nature* 1993 ; 364 : 341-3.
5. Hussy N. Glial cells in the hypothalamo-neurohypophysial system: key elements of the regulation of neuronal electrical and secretory activity. *Prog Brain Res* 2002 ; 139 : 95-112.
6. Zhang Z, Bourque CW. Calcium permeability and flux through osmosensory transduction channels of isolated rat supraoptic nucleus neurons. *Eur J Neurosci* 2006 ; 23 : 1491-500.
7. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 17 : 471-503.
8. Liedtke W, Friedman JM. Abnormal osmotic regulation in *Trpv4*<sup>-/-</sup> mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 13698-703.
9. Muraki K, Iwata Y, Katanosaka Y, et al. TRPV2 is a component of osmotically sensitive cation channels in murine aortic myocytes. *Circ Res* 2003 ; 93 : 829-838.
10. Sharif Naeini R, Witty MF, Seguela P, Bourque CW. An N-terminal variant of *Trpv1* channel is required for osmosensory transduction. *Nat Neurosci* 2006 ; 9 : 93-8.



Tarifs d'abonnement M/S - 2007

**Abonnez-vous  
à Médecine/Sciences**

> Depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez  
en direct les progrès  
des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement  
page 1060 dans ce numéro de m/s**

