



est déposé sur le palais où le CD36 est naturellement absent des papilles gustatives [8].

Nos résultats démontrent donc que le CD36 lingual se comporte comme un lipidorécepteur participant à la couverture des besoins énergétiques de l'organisme en sélectionnant et en favorisant l'absorption des nutriments lipidiques (Figure 1). Cette fonction inédite est probablement avantageuse pour l'animal quand la nourriture est rare. En revanche, elle pourrait participer à la mise en place d'une surcharge pondérale en cas de pléthore alimentaire permanente. On ignore actuellement si une fonction similaire existe chez l'homme. L'identification de marqueurs pertinents et

non invasifs devrait permettre de répondre à cette question dans un proche avenir. ♦

CD36, a serious stake on track of the taste of fat

REMERCIEMENTS

Ce travail a reçu le soutien du programme de recherche en Nutrition Humaine (PRNH) Inra/Inserm (P.B.) et du Conseil Régional de Bourgogne (P.B.)

RÉFÉRENCES

1. Drewnowski A, Brunzell JD, Sande K, et al. Sweet tooth reconsidered: taste responsiveness in human obesity. *Physiol Behav* 1985; 35: 617-22
2. Mela DH, Satchetti DA. Sensory preferences for fats: relationships with diet and body composition. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 908-15
3. Takeda M, Imaizumi M, Fushiki T. Preference for vegetable oils in the two-bottle choice test in mice. *Life Sci* 2001; 69: 847-54.
4. Fukawatari T, Shibata K, Iguchi K, et al. Role of gustation in the recognition of oleate and triolein in anosmic rats. *Physiol Behav* 2003; 78: 579-83.
5. Kawai T, Fushiki T. Importance of lipolysis in oral cavity for orosensory detection of fat. *Am J Physiol* 2003; 285: R447-R54
6. Baillie AG, Coburn CT, Abumrad NA. Reversible binding of long-chain fatty acids to purified FAT, the adipose CD36 homolog. *J Membr Biol* 1996; 153: 75-81.
7. Fukawatari, Kawada T, Tsuruta M, et al. Expression of the putative membrane fatty acid transporter (FAT) in taste buds of the circumvallate papillae in rats. *FEBS Lett* 1997; 414: 461-4.
8. Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B, et al. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest* 2005; 115: 3277-84.
9. Febbraio M, Abumrad NA, Hajjar DP, et al. A null mutation in murine CD36 reveals an important role in fatty acid and lipoprotein metabolism. *J Biol Chem* 1999; 274: 19055-62.

NOUVELLE

Activité neuronale avant synaptogenèse : canaux Na⁺, signal Ca²⁺ et sécrétion glutamatergique Ou « Comment jouer la pièce quand des acteurs célèbres manquent à la scène ? »

Mireille Albrieux, Jean-Claude Platel, Alain Dupuis, Jacques Brocard, Marc Savasta, Michel Villaz

Laboratoire Dynamique des Réseaux Neuronaux, Inserm U704, Université Joseph Fourier, 2280, rue de la Piscine, 38041 Grenoble, France. mireille.albrieux@ujf-grenoble.fr

► La neurogenèse est un processus développemental complexe aboutissant à la formation du système nerveux en impliquant prolifération, migration et différenciation cellulaire. Sa coordination et sa reproductibilité sont dépendantes de certains acteurs clés, notamment les canaux ioniques membranaires qui se mettent en place progressivement au cours du développement et ce, bien avant la formation des synapses. L'excitabilité neuronale qui en découle joue un rôle crucial dans la transmission de l'information et le développement du système nerveux. Les neurotransmetteurs - tels que le glutamate et le GABA,

mais également la taurine et la glycine [1] - sont présents très tôt au cours du développement et régulent la prolifération des progéniteurs neuronaux [2, 3] ainsi que la migration neuronale [4]. Chez l'adulte, l'activité neuronale est sous-tendue par l'émission de potentiels d'action suivis de la libération de neurotransmetteurs au niveau de la synapse, déclenchant l'émission de potentiels post-synaptiques. Le terme « activité » regroupe l'activité électrique (changements de potentiel membranaire dus à l'ouverture de canaux ioniques membranaires) et l'activité calcique (variations de concentration

de Ca²⁺ libre intracellulaire). Cette activité est dite spontanée lorsqu'elle n'est pas induite par un stimulus sensoriel ou moteur, mais qu'elle intervient de façon autonome [5].

Chez la souris, les premières étapes de la neurogenèse du cortex cérébral ont lieu entre le onzième et le treizième jour embryonnaire (E11-E13) et donnent naissance à un groupe de neurones pionniers qui forme la préplaque (PP), au-dessus de la zone ventriculaire (VZ) proliférante. Alors que les cellules ne possèdent pas encore de connexions synaptiques, nous avons observé une activité calcique spon-

tanée dès E13. À ce stade, les canaux Ca^{2+} activés par dépolarisation ne sont pas encore présents [6] et seuls les canaux Na^+ , exprimés uniquement sur une fraction des neurones de la PP [7], peuvent engendrer une activité électrique. Étant donné le rôle essentiel joué par les neurones pionniers dans la corticogenèse, nous avons étudié l'implication des canaux Na^+ dans l'activité calcique spontanée. Ce travail nous a permis de démontrer l'existence d'une voie originale de communication entre neurones de la préplaque, rendant possible une communication intercellulaire bien avant la formation des synapses [8].

Du canal activé au glutamate libéré

La stimulation des canaux Na^+ , par application de l'agoniste spécifique vératridine, entraîne une augmentation du Ca^{2+} cytosolique de forte amplitude dans des tranches de cerveau embryonnaire au stade E13. Cette augmentation de Ca^{2+} est d'abord observée dans la région sub-piale de la PP puis s'étend à d'autres cellules de la PP et à quelques cellules de la VZ. Cette séquence traduit un premier effet direct de la vératridine sur les cellules exprimant les canaux Na^+ , probablement relayé par un second effet indirect qui prend place à la fois dans la PP et la VZ.

Nous avons cherché à identifier (1) le mécanisme reliant l'activation des canaux Na^+ à la réponse calcique et (2) le facteur responsable de la propagation de l'information à des cellules ne possédant pas de canal Na^+ .

Chez l'adulte, l'activation des canaux Na^+ dépolarise la membrane plasmique, ce qui entraîne l'ouverture des canaux calciques dépendants du voltage et induit une augmentation de calcium cytoplasmique. Nous avons toutefois montré que ces canaux ne sont pas encore exprimés dans le cortex au stade de développement E13. En revanche, nous avons identifié un nouveau mécanisme dans lequel une entrée de Na^+ par les canaux Na^+ suivie d'un échange $\text{Na}^+ /$

Ca^{2+} via les échangeurs $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ résulte en un influx net de Ca^{2+} dans la cellule. Comme les canaux Na^+ , ces échangeurs ne sont exprimés que dans la partie externe de la PP [8].

Ainsi, le tandem canal Na^+ -échangeur $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ ne peut pas être directement impliqué dans l'augmentation de Ca^{2+} survenant dans les cellules plus internes de la PP et celles de la VZ, n'exprimant ni canaux Na^+ ni échangeurs. Nous avons donc étudié le mécanisme moléculaire responsable de la propagation de l'activité Ca^{2+} induite par la vératridine dans l'ensemble du néocortex. À E13, les synapses ne sont pas encore formées [9]. La propagation du signal Ca^{2+} doit donc impliquer un signal diffusible extracellulaire. Nous avons constaté que l'application de vératridine induit

une exocytose massive au niveau de la PP, complètement bloquée par l'inhibition pharmacologique des échangeurs $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ [8]. Par une analyse chromatographique, nous avons observé que l'activation des canaux Na^+ induit une forte sécrétion de glutamate. Ce glutamate libéré induit une activité calcique dans une population mixte neuronale et proliférante via l'implication de récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acid) [8].

Nous avons donc mis en évidence, avant synaptogenèse, une voie de signalisation particulière activée par un canal Na^+ , relayée par un influx de Ca^{2+} et conduisant à une sécrétion de glutamate qui permet de propager le signal à d'autres populations de cellules. Nous

avons enfin démontré que la glycine est un activateur physiologique potentiel de cette voie de signalisation au stade E13 du développement néocortical. La stimulation du récepteur de la glycine conduit en effet à la stimulation des canaux Na^+ puis à l'ensemble des événements décrits ci-dessus, jusqu'à l'activation des cellules de la VZ.

Une voie de signalisation immature

Classiquement, ce sont les canaux Ca^{2+} activés par dépolarisation qui sont impliqués dans la libération vésiculaire des neurotransmetteurs. Chez la souris embryonnaire, les canaux Na^+ activés par dépolarisation apparaissent dans les premières cellules neuronales bien avant la mise en place des canaux Ca^{2+} [6, 7]. Leur activation est couplée à une

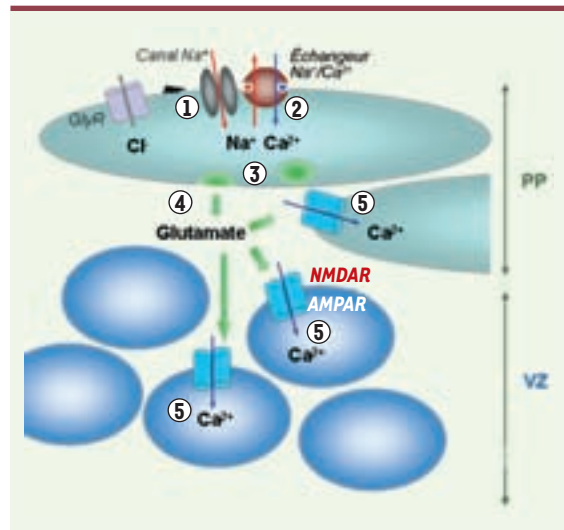


Figure 1. Représentation schématique de la cascade de signalisation dépendante des canaux Na^+ présents dans le néocortex murin à E13. L'activation des récepteurs glycinergiques (GlyR) et la dépolarisation qui en résulte constituent très probablement le déclencheur physiologique initial de la cascade. Cette dépolarisation induit une entrée rapide de Na^+ dans la cellule via les canaux Na^+ ①. L'échange de ce Na^+ contre du Ca^{2+} extracellulaire par l'échangeur $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ induit une augmentation de Ca^{2+} dans les neurones de la PP activés ②. Cette augmentation de Ca^{2+} entraîne une exocytose dans ces cellules ③ qui permet la sécrétion de glutamate dans le milieu extracellulaire ④. Le glutamate va activer d'autres cellules de la PP et de la zone proliférative (VZ), suivant un mécanisme de communication paracrine ⑤. Ceci résulte en une augmentation de Ca^{2+} supplémentaire dans la PP et la VZ.



entrée de Ca^{2+} qui va induire une exocytose de glutamate. Cette sécrétion paracrine propage le signal dans d'autres populations cellulaires néocorticales via des récepteurs glutamatergiques NMDA ou AMPA (Figure 1). Le tandem canal Na^+ -échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, présent dans une sous-population neuronale de la PP, va donc permettre la mise en place d'une exocytose en l'absence de canaux Ca^{2+} activés par dépolarisation [6]. Or, le glutamate sécrété est un agent important de contrôle de la prolifération des progéniteurs [2, 3] et de migration neuronale [4], ce qui suggère un impact physiologique d'envergure pour cette voie de signalisation immature.

Une communication paracrine similaire, impliquant le GABA, a été décrite dans l'hippocampe [10]. Mais notre étude identifie pour la première fois l'existence d'une communication paracrine dans le néocortex à un stade aussi précoce et impliquant, cette fois, le glutamate. Le GABA ne semble pas intervenir dans cette voie de signalisation néocorticale [8].

Avant d'être les producteurs de potentiels d'action membranaires, les canaux Na^+ assurent donc des fonctions inhabituelles au cours du développement cortical. Leur expression restreinte à certaines cellules pionnières de la PP, dont les cellules de Cajal-Retzius [7], fait penser à une implication majeure dans le développement cortical. Cette implication semble d'autant plus pertinente que l'analyse préliminaire de l'activité calcique spontanée montre l'existence de réseaux neuronaux organisés et synchrones au cours du temps. La compréhension moléculaire de cette signalisation calcique précoce constitue donc une étape primordiale dans la compréhension du développement cortical embryonnaire. ♦

Neuronal activity before synaptogenesis : Na^+ channels, Ca^{2+} signalling and glutamatergic secretion. Or « how to play the part when some famous actors are missing in the scene » ?

RÉFÉRENCES

1. Benitez-Diaz P, Miranda-Contreras L, Mendoza-Briceno RV, et al. Prenatal and postnatal contents of amino acid neurotransmitters in mouse parietal cortex. *Dev Neurosci* 2003 ; 25 : 366-74.
2. Haydar TF, Wang F, Schwartz ML, et al. Differential modulation of proliferation in the neocortical ventricular and subventricular zones. *J Neurosci* 2000 ; 20 : 5764-74.
3. LoTurco JJ, Owens DF, Heath MJ, et al. GABA and glutamate depolarize cortical progenitor cells and inhibit DNA synthesis. *Neuron* 1995 ; 15 : 1287-98.
4. Behar TN, Scott CA, Greene CL, et al. Glutamate acting at NMDA receptors stimulates embryonic cortical neuronal migration. *J Neurosci* 1999 ; 19 : 4449-61.
5. Moody WJ. The development of voltage-gated ion channels and its relation to activity dependent developmental events. *Curr Top Dev Biol* 1998 ; 39 : 159-85.
6. Picken-Bahrey HL, Moody WJ. Voltage-gated currents, dye and electrical coupling in the embryonic mouse neocortex. *Cereb Cortex* 2003 ; 13 : 239-51.
7. Albrieux M, Platel JC, Dupuis A, et al. Early expression of sodium channel transcripts and sodium current by Cajal-Retzius cells in the preplate of the embryonic mouse neocortex. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 1719-25.
8. Platel JC, Boisseau S, Dupuis A, et al. Na^+ channel-mediated Ca^{2+} entry leads to glutamate secretion in mouse neocortical preplate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 19174-9.
9. Molnar Z, Blakemore C. How do thalamic axons find their way to the cortex? *Trends Neurosci* 1995 ; 18 : 389-97.
10. Demarque M, Represa A, Becq H, et al. Paracrine intercellular communication by a Ca^{2+} - and SNARE-independent release of GABA and glutamate prior to synapse formation. *Neuron* 2002 ; 36 : 1051-61.

NOUVELLE

La méthylation des histones n'est plus ce qu'elle était

Julien Vandamme, Pierre-Olivier Angrand

► Dans le noyau, l'ADN eucaryote s'associe avec les histones (H2A, H2B, H3 et H4) pour former l'unité fondamentale de la chromatine : le nucléosome. L'architecture précise de la chromatine détermine si celle-ci est permissive ou non à la transcription et à d'autres événements qui dépendent de son organisation, tels que la réplication, la réparation de l'ADN ou la recombinaison. Alors que la grande majorité des nucléosomes sont constitués des mêmes histones, une immense diversité de nucléosomes

différents découle des modifications post-traductionnelles qui touchent les histones. Celles-ci peuvent être acétylées, méthylées, phosphorylées, ubiquitinylées ou sumoylées. Il est proposé que ces différentes modifications agissent en combinaison pour former un « code histone » [1-3]. Ce code est lu par des protéines non-histones qui se lient aux résidus modifiés des histones, et influencent alors l'organisation de la chromatine, la transcription ou la réplication. Certaines modifications comme

Institut de Recherche Interdisciplinaire,
Cnrs FRE 2963,
IRI @ Institut de Biologie de Lille,
1, rue du Professeur Calmette,
59021 Lille Cedex, France.
pierre-olivier.angrand@ibl.fr

l'acétylation ou la phosphorylation sont réversibles et dynamiques, et souvent associées à la régulation inductible de gènes individuels. En revanche, pendant de nombreuses années, la méthylation des histones était considérée comme une marque épigénétique stable et irréversible qui rendait compte du caractère héréditaire des états ouverts (euchroma-