



Le site principal d'interaction du domaine FYVE avec le PI3P est une poche de résidus hydrophobes [8]. Plusieurs résidus critiques de cette poche ne sont pas conservés dans le domaine FYVE-like de la Rififyline, suggérant que ce dernier ne se lie pas au PI3P. Cela a été confirmé par l'observation selon laquelle, contrairement aux protéines possédant un domaine FYVE *bona fide*, la distribution de la Rififyline n'est pas modifiée lors de la déplétion du PIP3 induite par le LY294002. L'identification du ligand du domaine FYVE-like sera déterminante pour la compréhension du mécanisme d'action de la Rififyline.

Un autre moyen d'inhiber la voie de recyclage est de bloquer l'activité des phosphatidyl-inositol-3-kinases (PI3-kinases) par le LY294002 [10]. Il est à noter que les effets inhibiteurs de la surexpression de la

Rififyline et du traitement par le LY294002 sur le recyclage de la transferrine s'additionnent, suggérant que la Rififyline et les inhibiteurs des PI3-kinases agissent sur des voies différentes. Ces derniers agiraient sur le recyclage à partir des endosomes de tri, notamment en diminuant le recrutement des protéines régulatrices interagissant avec le PI3P, alors que la Rififyline agirait sur les voies de recyclage à partir de l'ERC (Figure 1). Ainsi, la surexpression de la Rififyline agit spécifiquement sur l'un des compartiments les moins bien caractérisés de la voie. À l'avenir, son utilisation permettra certainement de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le trafic des protéines membranaires le long de voie de recyclage. ♦

Inhibition of endocytic recycling by Rififylin

RÉFÉRENCES

1. Mukherjee S, Ghosh RN, Maxfield FR. Endocytosis. *Physiol Rev* 1997 ; 77 : 759-803.
2. Piddini E, Vincent JP. Modulation of developmental signals by endocytosis: different means and many ends. *Curr Opin Cell Biol* 2003 ; 15 : 474-81.
3. Gruenberg J. The endocytic pathway: a mosaic of domains. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001 ; 2 : 721-30.
4. Maxfield FR, McGraw TE. Endocytic recycling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004 ; 5 : 121-32.
5. Ullrich O, Reinsch S, Urbe S, et al. Rab11 regulates recycling through the pericentriolar recycling endosome. *J Cell Biol* 1996 ; 135 : 913-24.
6. Coumilleau F, Das V, Alcover A, et al. Overexpression of rififylin, a new RING finger and FYVE-like domain-containing protein, inhibits recycling from the endocytic recycling compartment. *Mol Biol Cell* 2004 ; 15 : 4444-56.
7. Weissman AM. Themes and variations on ubiquitylation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001 ; 2 : 169-78.
8. Stenmark H, Aasland R, Driscoll PC. The phosphatidylinositol 3-phosphate-binding FYVE finger. *FEBS Lett* 2002 ; 513 : 77-84.
9. Araki K, Kawamura M, Suzuki T, et al. A palmitoylated RING finger ubiquitin ligase and its homologue in the brain membranes. *J Neurochem* 2003 ; 86 : 749-62.
10. van Dam EM, Ten Broeke T, Jansen K, et al. Endocytosed transferrin receptors recycle via distinct dynamin and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathways. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 48876-83.

NOUVELLE

Localisation axonale de Emx2 Quand des facteurs de transcription à homéodomaine interfèrent avec la traduction

Stéphane Nédélec, Alain Trembleau

> Les neurones sensoriels olfactifs (NSO), à l'origine de la perception des odeurs, présentent la particularité d'être perpétuellement renouvelés chez l'adulte. La différenciation des NSO néoformés, caractérisée notamment par la croissance d'un prolongement axonal guidé vers les neurones cibles du bulbe olfactif, pose la question des mécanismes contrôlant ces phénomènes développementaux perdurant chez l'adulte. Parmi les gènes potentiellement impliqués dans ces processus, figurent les gènes de développement codant pour les homéoprotéines, des

facteurs de transcription caractérisés par la présence d'un homéodomaine, motif de liaison à l'ADN très conservé au cours de l'évolution. En effet, les homéoprotéines jouent des rôles fondamentaux dans le développement embryonnaire du système nerveux, non seulement au cours des étapes précoces de sa régionalisation, mais aussi pendant les phases plus tardives de différenciation neuronale. Par exemple, l'homéoprotéine Emx2 est nécessaire à l'établissement des frontières entre le mésencéphale et le dien-

S. Nédélec : CNRS UMR 8542, Département de Biologie, École Normale Supérieure, 46, rue d'Ulm, 75005 Paris, France.

A. Trembleau : Université Pierre et Marie Curie ; CNRS UMR 8542, Département de Biologie, École Normale Supérieure, 46, rue d'Ulm, 75005 Paris France. tremblea@wotan.ens.fr

céphale [1], elle contrôle la prolifération des cellules de la zone ventriculaire et l'établissement des aires corticales [2] et est aussi impliquée dans le développement des projections des neurones pyramidaux de l'hippocampe [3]. Bien que les mécanismes d'action d'Emx2 dans ces processus soient encore très mal compris, la localisation nucléaire de cette protéine et son statut de facteur de transcription laissent penser qu'elle agit probablement en contrôlant l'expression d'autres gènes.

Un partenariat Emx2/eIF4E dans les axones des neurones sensoriels olfactifs

Au cours de l'analyse, chez la souris, de l'expression d'Emx2, déjà connue pour perdurer chez l'adulte dans deux régions

cérébrales neurogéniques, l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire [4], nous avons observé sa présence dans les NSO de l'épithélium olfactif. De manière surprenante pour un facteur de transcription, cette homéoprotéine est localisée non seulement dans le noyau des NSO, mais également dans leur axone, jusque dans leurs terminaisons situées, à distance, dans le bulbe olfactif [5]. Dans ce compartiment axonal, *Emx2* est associée à des structures denses, non vésiculaires, rappelant d'un point de vue biochimique les granules transportant les ARNm dans les prolongements neuronaux. Par ailleurs, nous avons montré la présence du facteur d'initiation de la traduction se liant à la coiffe des ARNm - eIF4E - dans les fractions biochimiques contenant *Emx2*, ainsi que l'interaction, probablement directe, de ces deux protéines dans les axones des NSO. Or, il existe, dans la région aminotermine de *Emx2*, un site présumé d'interaction avec eIF4E (YxxxxLΦ, où Φ désigne un acide aminé hydrophobe et x un acide aminé quelconque). En général, les protéines possédant un domaine d'interaction avec eIF4E de ce type (par exemple, les eIF4E-BP) inhibent la traduction d'ARNm en bloquant de façon compétitive la fixation d'eIF4G sur eIF4E, une étape nécessaire à l'initiation de la synthèse protéique. *Emx2* pourrait donc avoir une fonction régulatrice de la traduction dans les axones des NSO. Cette hypothèse est particulièrement séduisante lorsque l'on sait, d'une part, l'importance de la traduction locale dans les processus de guidage axonal [6] et, d'autre part, la présence dans les axones des NSO des ARNm codant pour les récepteurs des molécules odorantes, dont le rôle clé qu'ils jouent dans le guidage des axones des NSO vers leurs cibles bulbaires a été démontré [7]. Le lien fonctionnel entre l'interaction *Emx2*/eIF4E, la traduction locale d'ARNm axonaux et le guidage des axones des NSO au cours du développement du système olfactif et de son renouvellement chez l'adulte reste donc à déterminer.

Les homéoprotéines, des facteurs de transcription qui contrôlent également la traduction ?

Cette interaction avec eIF4E et des fonctions régulatrices de la traduction sont-elles généralisables à d'autres membres de la famille des facteurs de transcription à homéodomaine? Nous avons observé que deux autres homéoprotéines exprimées dans le système nerveux, *Otx2* et *Engrailed-2*, interagissent également avec eIF4E [5], et des analyses *in silico* ont montré la présence d'un site YxxxxLΦ dans près de 200 homéoprotéines référencées dans les bases de données [8]. Par ailleurs, une interaction avec eIF4E avait déjà été observée pour deux autres homéoprotéines, PRH et Bicoïd, dans des contextes cellulaires très différents puisqu'il s'agissait de cellules myéloïdes humaines pour PRH [8], et de l'embryon de drosophile pour Bicoïd [9]. Dans ce dernier cas, Bicoïd inhibe sélectivement la traduction de l'ARNm caudal par le biais d'interactions directes, d'une part avec eIF4E (via une séquence de type

YxxxxLΦ dans sa séquence aminotermine) et, d'autre part, avec une séquence BRE présente dans la séquence 3'UTR de l'ARNm caudal, via son homéodomaine [9]. Ce mécanisme permet une inhibition de la traduction de façon très sélective, ciblée sur un ARNm possédant une séquence reconnue par l'homéodomaine (Figure 1). Il est encore trop tôt pour savoir si les autres homéoprotéines interagissant avec eIF4E sont douées d'une telle sélectivité et si elles sont capables de contrôler la traduction de façon restreinte à certaines classes d'ARNm. Cependant, l'ensemble de ces travaux démontre que les homéoprotéines pourraient exercer, au-delà de leurs fonctions transcriptionnelles, des fonctions régulatrices de la traduction dans des types cellulaires variés. Dans les neurones en particulier, pour lesquels la localisation non nucléaire de plusieurs protéines à homéodomaine a été observée, ces fonctions pourraient s'exercer localement dans des compartiments dendritiques ou axonaux. Au cours des phases de croissance neuritique, des

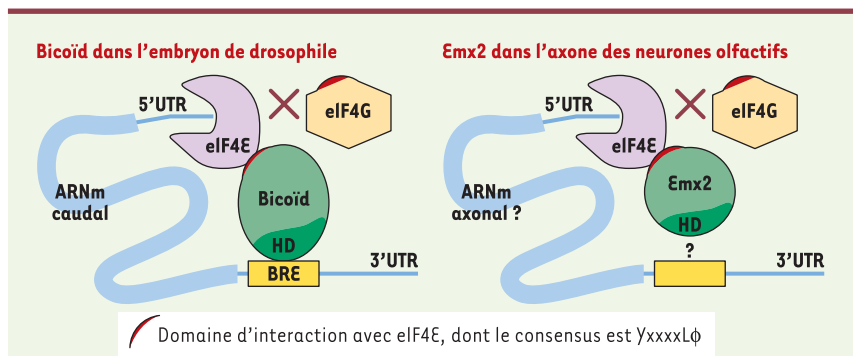


Figure 1. Modèles d'inhibition de la traduction par des facteurs de transcription à homéodomaine. Pendant l'embryogenèse de la drosophile, l'homéoprotéine Bicoïd réprime de façon sélective l'initiation de la traduction de l'ARNm caudal. Ce processus fait intervenir une fixation de Bicoïd, d'une part sur eIF4E (via une séquence YxxxxLΦ) et, d'autre part, sur une région BRE (*Bicoïd response element*) située dans la séquence 3' non traduite (3'UTR) de l'ARNm caudal (via l'homéodomaine, HD). Dans ce complexe ternaire, la fixation de Bicoïd sur eIF4E bloque l'interaction initiateur de la traduction entre eIF4E et eIF4G, alors que l'interaction avec l'ARNm permet de cibler cette régulation sur l'ARNm caudal. *Emx2*, par sa capacité d'interagir avec eIF4E par une séquence similaire, pourrait également inhiber la traduction de certains ARNm transportés dans les axones des neurones sensoriels olfactifs. Nous ne savons pas à l'heure actuelle si la capacité de se lier à des séquences d'ARNm est une propriété conservée des homéodomaines et, dans le cas d'*Emx2*, si cette protéine interagit directement avec des ARNm.



homéoprotéines localisées dans les prolongements neuronaux pourraient participer à la régulation de leur guidage. Dans des réseaux matures, elles pourraient moduler la traduction locale dendritique, dont on sait qu'elle joue un rôle crucial dans la plasticité synaptique [10]. ♦

Emx2 in axons: translational functions of homeodomain transcription factors

RÉFÉRENCES

1. Suda Y, Hossain ZM, Kobayashi C, et al. Emx2 directs the development of diencephalon in cooperation with Otx2. *Development* 2001 ; 128 : 2433-50.
2. Hamasaki T, Leingartner A, Ringstedt T, O'Leary DD. EMX2 regulates sizes and positioning of the primary sensory and motor areas in neocortex by direct specification of cortical progenitors. *Neuron* 2004 ; 43 : 359-72.
3. Savaskan NE, Alvarez-Bolado G, Glumm R, et al. Impaired postnatal development of hippocampal neurons and axon projections in the *Emx2*^{-/-} mutants. *J Neurochem* 2002 ; 83 : 1196-207.
4. Galli R, Fiocco R, De Filippis L, et al. Emx2 regulates the proliferation of stem cells of the adult mammalian central nervous system. *Development* 2002 ; 129 : 1633-44.
5. Nedelec S, Foucher I, Brunet I, et al. Emx2 homeodomain transcription factor interacts with eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) in the axons of olfactory sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 10815-20.
6. Campbell DS, Holt CE. Chemotropic responses of retinal growth cones mediated by rapid local protein synthesis and degradation. *Neuron* 2001 ; 32 : 1013-26.
7. Feinstein P, Bozza T, Rodriguez I, et al. Axon guidance of mouse olfactory sensory neurons by odorant receptors and the β 2 adrenergic receptor. *Cell* 2004 ; 117 : 833-46.
8. Topisirovic I, Culjkovic B, Cohen N, et al. The proline-rich homeodomain protein, PRH, is a tissue-specific inhibitor of eIF4E-dependent cyclin D1 mRNA transport and growth. *EMBO J* 2003 ; 22 : 689-703.
9. Niessing D, Blanke S, Jackle H. Bicoid associates with the 5'-cap-bound complex of caudal mRNA and represses translation. *Genes Dev* 2002 ; 16 : 2576-82.
10. Kelleher RJ 3rd, Govindarajan A, Tonegawa S. Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity. *Neuron* 2004 ; 44 : 59-73.

NOUVELLE

Rôles de PPAR δ dans la physiologie du muscle squelettique

Paul A. Grimaldi

Inserm U.636, Centre de Biochimie, Parc Valrose, UNSA, 06108 Nice, France.
grimaldi@unice.fr

> Les *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR) sont des facteurs de transcription activés par les acides gras et certains de leurs métabolites. Ils participent à la régulation du métabolisme et au contrôle de la différenciation de plusieurs tissus. Les isoformes α et γ ont été les plus étudiées, en particulier parce qu'elles sont les relais des effets de molécules hypolipémiantes (fibrates) ou antidiabétiques (thiazolidinediones). Récemment, il a été établi que PPAR δ était également une cible thérapeutique intéressante pour le traitement du syndrome métabolique. Ainsi, chez le singe et la souris obèses, le traitement par un agoniste PPAR δ normalise le profil lipidique, améliore la réponse à l'insuline et diminue l'obésité [1, 2].

Ces deux dernières années, il a été montré que le muscle squelettique était une cible privilégiée des agonistes de PPAR δ . En effet, des arguments pharmacologiques et génétiques ont prouvé que PPAR δ joue un rôle central dans la régulation

du catabolisme des acides gras dans les cellules musculaires en culture. Dans les myotubes C2C12 ou L6, PPAR δ contrôle directement l'expression de la plupart des protéines impliquées dans le catabolisme des lipides, et son activation conduit à l'augmentation de la β -oxydation des acides gras [2, 3].

Des études réalisées *in vivo*, grâce à des modèles de souris transgéniques qui présentent une surexpression de PPAR δ spécifique dans le muscle squelettique, ont révélé une fonction inattendue pour PPAR δ dans la physiologie musculaire. La première publication a montré que cette augmentation de l'expression de PPAR δ conduisait à des changements profonds de la composition en fibres des différents muscles, avec une augmentation du nombre de fibres de type oxydatif (augmentation de 2,7 fois dans le muscle *tibialis anterior*), alors que le nombre de fibres glycolytiques ne varie pas. Ce remodelage musculaire conduit à une augmentation des capacités oxyda-

tives musculaires et donc du catabolisme des acides gras. Ce nouveau phénotype musculaire s'accompagne d'une très nette réduction de la masse grasse due à une diminution de la taille moyenne des adipocytes [4]. Ces observations ont été confirmées très récemment par un autre groupe qui montre, en outre, que la surexpression musculaire de PPAR δ confère une protection très efficace contre les effets néfastes des régimes riches en lipides, comme l'obésité et la résistance à l'insuline, et augmente la résistance à la fatigue musculaire [5]. Ainsi, les animaux qui surexpriment PPAR δ dans leurs muscles acquièrent un phénotype musculaire et métabolique similaire au phénotype « marathonien » induit par l'entraînement d'endurance de longue durée [6]. Cela est tout à fait inattendu, puisque ces animaux ont une activité physique qui n'est pas perturbée. Ces observations suggèrent que PPAR δ est un acteur important dans le remodelage muscu-