

maux non traités, la protéine C/EBP α n'est plus détectée dans les fractions de haut poids moléculaire. *A contrario*, la protéine Brm n'est pas modifiée. Ainsi, le traitement par la GH semble déplacer C/EBP α de son association avec Brm. L'occupation du promoteur de FoxM1B a été analysée par immunoprécipitation de chromatine, révélant la présence du complexe C/EBP α -Brm sur la séquence du promoteur FoxM1B issu d'hépatocytes de foies âgés après hépatectomie et non sur celle de foies jeunes ou sur celui de souris traitées par l'hormone de croissance. En libérant C/EBP α , l'hormone de croissance lève donc l'inhibition de l'expression de facteurs essentiels à la progression du cycle cellulaire dont notamment FoxM1B.

Une conclusion... télomérique !

Il est étonnant d'observer que la seule surexpression de FoxM1B suffit à restaurer la capacité proliférative d'hépatocytes qui semblaient l'avoir perdue avec le temps. Il n'en est peut-être pas de même chez l'homme. En effet, une des différences majeures entre l'homme et la

souris est la longueur des télomères. Ainsi, faut-il attendre plusieurs générations chez la souris déficiente en télomérase pour observer un raccourcissement des télomères et une diminution des capacités régénératives [14]. Tout laisse supposer que dans un foie humain vieillissant, des altérations télomériques déjà établies pourraient empêcher l'hormone de croissance ou la surexpression de FoxM1B de restaurer la capacité régénérative perdue. Retenons déjà une chose, point n'est besoin de vendre son âme au diable pour avoir accès à l'élixir de jouvence... à condition d'être une souris ! \diamond

Decline of liver age-dependent regenerative capacities: some molecular tracks...

RÉFÉRENCES

1. Gire V. La sénescence : une barrière télomérique à l'immortalité ou une réponse cellulaire aux stress physiologiques ? *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 491-7.
2. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev* 2004, 5 : 836-47.
3. Timchenko NA, Wilde M, Kosai KI, et al. Regenerating livers of old rats contain high levels of C/EBP α that correlate with altered expression of cell cycle associated proteins. *Nucleic Acids Res* 1998 ; 26 : 3293-9.
4. Wang H, Iakova P, Wilde M, et al. C/EBP α arrests cell proliferation through direct inhibition of cdk2 and cdk4. *Mol Cell* 2001 ; 8 : 817-28.
5. Wang H, Goode T, Iakova P, et al. C/EBP α triggers proteasome-dependent degradation of cdk4 during growth arrest. *EMBO J* 2002 ; 21 : 903-41.
6. Iakova P, Awad SS, Timchenko NA. Aging reduces proliferative capacities of liver by switching pathways of C/EBP α growth arrest. *Cell* 2003 ; 113 : 495-506.
7. Gilgenkranz H. À la recherche de nos capacités régénératives perdues. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 480.
8. Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 2005 ; 433 : 760-4.
9. Laoukili J, Kooistra MRH, Bras A, et al. FoxM1B is required for execution of the mitotic programme and chromosome stability. *Nat Cell Biol* 2005 ; 7 : 126-36.
10. Wang X, Quali E, Hung NJ, et al. Increased levels of forkhead box M1B transcription factor in transgenic mouse hepatocytes prevent age-related proliferation defects in regenerating liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 11468-73.
11. Wang X, Krupczak-Hollis K, Tan Y, et al. Increased hepatic forkhead box M1B (FoxM1B) levels in Old-aged mice stimulated liver regeneration through diminished p27kip1 protein levels and increased Cdc25B expression. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 44310-6.
12. Krupczak-Hollis K, Wang X, Dennewitz MB, R. Costa. Growth hormone stimulates proliferation of old-aged regenerating liver through forkhead Box m1B. *Hepatology* 2003 ; 38 : 1552-62.
13. Wang GL, Shi X, Salisbury E, et al. Growth hormone corrects proliferation and transcription of phosphoenolpyruvate carboxykinase in livers of old mice via elimination of CCAAT/enhancer-binding protein a-Brm complex. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 1468-78.
14. Kahn A. Télomères, maladies et vieillissement. *Med sci (Paris)* 2005 ; 21 : 451-2.

NOUVELLE

L'accélération axonale, ou comment les neurones centraux améliorent leur rythme de calcul

Sheyla Mejia-Gervacio, Isabel Llano, Alain Marty

Laboratoire de Physiologie Cérébrale (UMR8118, CNRS),
Université Paris Descartes,
45, rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France.
alain.marty@univ-paris5.fr

Comment percer le mur de la constante de temps de membrane ?

Si on compare le fonctionnement d'un cerveau humain à celui d'un ordinateur, deux différences sautent aux yeux. La première est que, tandis que l'ordinateur fait faire un très grand nombre d'opérations élémentaires à des acteurs en tout petit nombre (souvent un seul), appelés processeurs, le cerveau combine en permanence l'information géné-

rée par un nombre extrêmement élevé de petits centres de calcul séparés, les neurones. Par ailleurs, l'unité de temps de calcul du processeur des ordinateurs modernes est la nanoseconde (ns), tandis que celle des neurones est la milliseconde (ms).

Pour comprendre ce qui limite la vitesse des neurones, il faut revenir un siècle en arrière, au moment où Cajal a proposé la théorie de la polarisation fonction-

nelle des neurones. Selon cette théorie, l'information nerveuse passe d'un neurone à l'autre au travers de structures polarisées, les synapses. Les synapses se font principalement entre les terminaisons de l'axone du neurone en amont, dit présynaptique, et la dendrite du neurone en aval, dit postsynaptique. Pendant le court instant de la transmission synaptique, des canaux ioniques sont activés dans la membrane dendritique postsynaptique, ce qui induit

un changement du potentiel de membrane local. Dès que la transmission s'arrête, les canaux se ferment, et le potentiel retourne vers sa position de repos avec une constante de temps qui reflète la densité de canaux ioniques activés dans la membrane au repos. Or,

cette densité est à peu près la même pour tous les neurones, et par voie de conséquence, la constante de temps correspondante est pratiquement une constante universelle : environ 20 ms. Cette « constante de temps de membrane » agit comme un filtre. C'est elle

qui limite la fenêtre temporelle pendant laquelle le neurone postsynaptique est influencé par une information présynaptique unitaire. Elle est donc bien, en première approximation, le temps de calcul élémentaire du neurone. La puissance de cette limitation, bizarrement, n'a été reconnue que récemment. On s'est aperçu que certains neurones s'en affranchissent partiellement en utilisant des circuits synaptiques spéciaux, appelés inhibition antérograde (*feed-forward inhibition*) [1]. Il s'agit des neurones principaux des grands circuits du cortex, de l'hippocampe ou du cervelet, qui offrent au reste du cerveau une information urgente et prioritaire. Mais cette solution n'est pas le seul moyen de réduire les temps de calcul. Nous avons récemment découvert que d'autres neurones utilisent une solution complètement différente, que nous avons appelée l'accélération axonale [2].

L'accélération axonale

Le travail récent de notre laboratoire a porté sur la gestion de l'information dans des petits neurones de la couche moléculaire du cortex cérébelleux [2]. Ces neurones ont des dendrites courtes, si bien que l'ensemble du compartiment somatodendritique a un potentiel de membrane homogène. En réponse à un signal synaptique, ce compartiment se dépolarise (son potentiel de membrane se réduit) tant que les canaux synaptiques sont activés (pendant environ une ms). À notre grande surprise, cependant, le retour du potentiel synaptique ne suit pas la décroissance régulière prédite par la constante de temps de membrane. La décroissance du potentiel synaptique est biphasique (*Figure 1*). La première phase a une constante de temps de quelques ms seulement, beaucoup plus rapide que la constante de temps de membrane. En utilisant une modélisation classique de la distribution de la charge membranaire et des potentiels associés par la théorie des câbles, et en testant

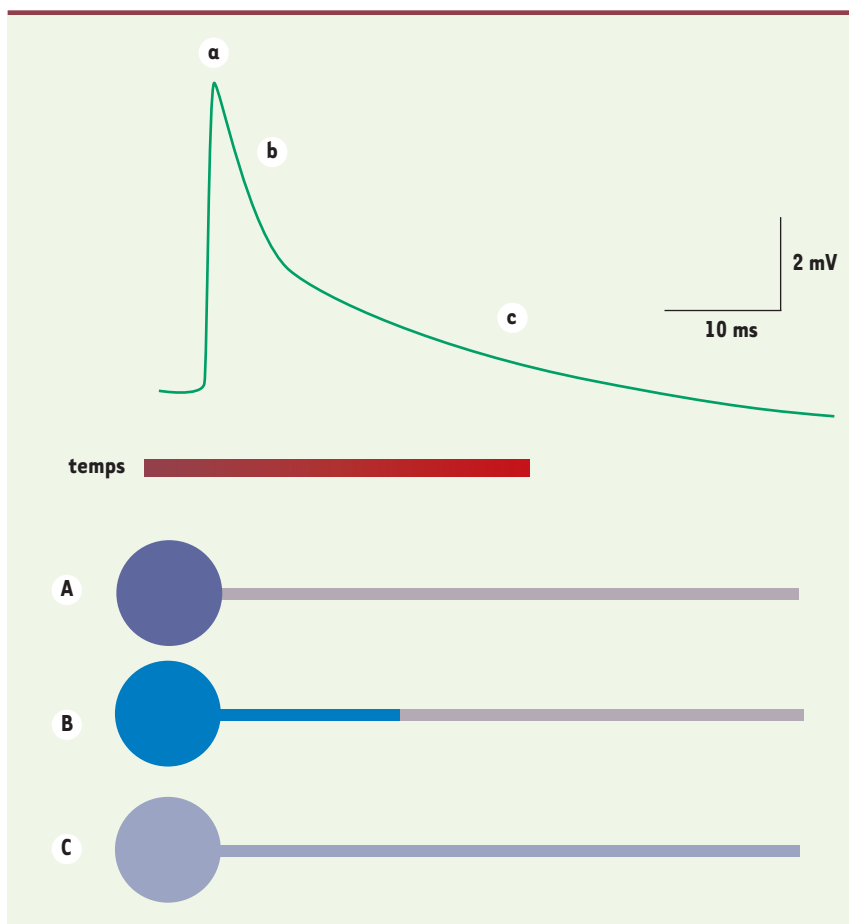


Figure 1. La redistribution de la charge capacitive somatique vers l'axone accélère la cinétique des potentiels synaptiques. À la suite de la stimulation de neurones présynaptiques, le potentiel de membrane postsynaptique devient moins négatif, ce qui correspond à une réponse excitatrice (trace du haut). La partie inférieure de la figure illustre l'évolution des charges membranaires (en bleu) dans le compartiment somatodendritique et dans l'axone au cours de cette réponse. Elle prend pour modèle les interneurones de la couche moléculaire du cervelet. Dans ces cellules, le soma et les dendrites forment un seul compartiment électrique, représenté par un disque, tandis que l'axone est représenté par un câble. Dans un premier temps (A) la brève activation des récepteurs postsynaptiques change le potentiel de membrane au niveau somatodendritique. La dépolarisation s'accompagne d'une modification de la charge de la capacité de membrane de ce compartiment. Pendant cette première phase, le potentiel de l'axone est peu affecté. Au cours d'une deuxième phase (B) la charge capacitive se distribue vers la membrane axonale, ce qui accélère la cinétique de décroissance du potentiel au-delà de la vitesse définie par la constante de temps de la membrane (environ 20 ms). Après que la charge se soit redistribuée de façon homogène, la décroissance du potentiel suit une cinétique plus lente, qui est maintenant déterminée par la constante de temps de la membrane (C).

cette modélisation avec une méthode de dissection laser (voir plus loin), nous sommes parvenus à l'explication suivante détaillée dans la *Figure 1* :

- Au moment où le potentiel synaptique atteint son maximum, la charge électrique est restreinte au compartiment somatodendritique (phase marquée « a » dans la *Figure 1*).

- Pendant la phase de décroissance rapide (marquée « b » dans la *Figure 1*), cette charge s'écoule vers le compartiment axonal.

- Dans une dernière phase (marquée « c » dans la *Figure 1*), la charge est répartie sur l'ensemble de la membrane neuronale (somatodendritique et axonale), et la décroissance se poursuit alors suivant un rythme plus lent, qui suit la constante de temps de membrane.

Cette explication de la phase de décroissance rapide constitue un nouveau mécanisme d'accélération des signaux neuronaux, que nous avons appelé accélération axonale (*axonal speeding*).

Microchirurgie cellulaire

Pour tester la validité de nos hypothèses, nous avons soumis nos neurones à un faisceau laser infrarouge de forte puissance. Nous avons pu constater qu'un tel laser fonctionne comme un couteau optique : si on le fait passer sur l'axone, il le sectionne immédiatement. La partie du neurone qui contient le soma se ressoude, ce qui permet de comparer les propriétés électriques de la cellule (à l'aide d'un enregistrement en *patch-clamp*) avant et après axotomie (*Figure 2*). Parmi les différences qui ont

été constatées, deux sont illustrées ici : (1) après axotomie, la décroissance des signaux synaptiques est ralentie, et suit une seule constante de temps, qui est la constante de temps de membrane ; (2) si on examine les potentiels d'action associés à la stimulation synaptique, on trouve qu'ils sont plus précisément déclenchés par cette stimulation avant axotomie qu'après. Ces expériences confirment que la phase rapide de décroissance des potentiels synaptiques est due à l'axone, et que cette phase rapide se traduit par une amélioration de la précision temporelle des signaux neuronaux.

Vers une meilleure compréhension du fonctionnement de l'axone

Pendant très longtemps, notre vision du fonctionnement de l'axone est restée celle de Cajal : une simple transmission du signal somatodendritique vers les terminaisons synaptiques, dès que le potentiel d'action est émis par le soma. Depuis quelques années cependant, des nouvelles techniques (notamment d'imagerie calcique [3], et plus récemment d'imagerie calcique biphotonique [4]) ont permis d'examiner directement les propriétés des axones dans des tranches de cerveau de mammifères. Les axones ont commencé à révéler des propriétés inattendues. On s'est notamment rendu compte qu'ils peuvent libérer spontanément leur neurotransmetteur par suite de signaux calciques locaux induits par libération de réserves calciques intracellulaires [5], et que la libération peut être modulée par le potentiel de membrane somatique sans mettre en jeu l'émission de potentiels d'action [6-8]. Ces études commencent à dessiner une nouvelle image du fonctionnement de l'axone, beaucoup plus subtile et plus riche que celle qui prévalait antérieurement. La découverte de l'accélération axonale s'inscrit dans cette perspective. ♦

Axonal speeding, or how the central neurons improve their rhythm of calculation

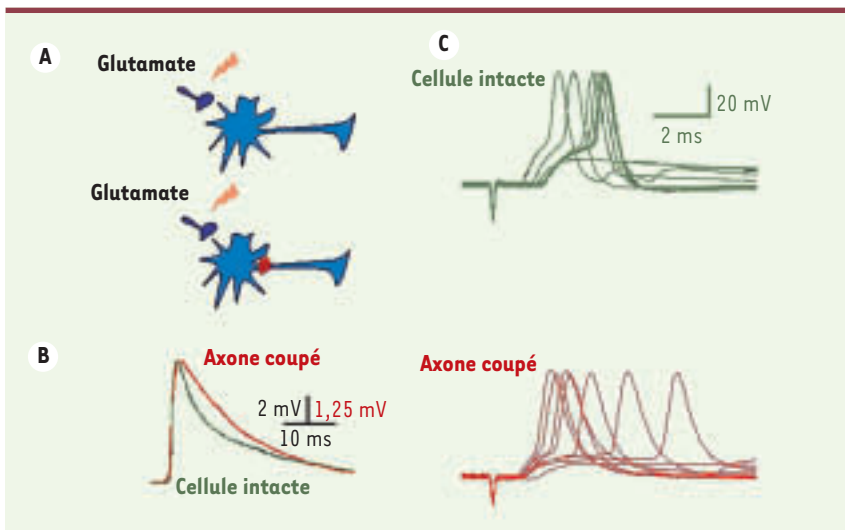


Figure 2. L'ablation expérimentale de l'axone ralentit la cinétique de décroissance des potentiels synaptiques et détériore la précision temporelle de décharge des potentiels d'action.

A. Représentation schématique de la procédure de stimulation des neurones présynaptiques glutamatergiques en situation contrôle (en haut) et après ablation de l'axone (en bas).

B. Comparaison des cinétiques des potentiels postsynaptiques obtenus en hyperpolarisant légèrement la cellule, de façon à empêcher l'émission de potentiels d'action. La cinétique de décroissance des potentiels postsynaptiques est ralentie après la coupure de l'axone.

C. On répète maintenant la stimulation présynaptique sans hyperpolariser la cellule, de façon à laisser la cellule émettre des potentiels d'action en réponse aux stimulations synaptiques. La figure montre plusieurs traces superposées qui correspondent chacune à une stimulation répétitive de la cellule présynaptique. La coupure de l'axone change la dispersion des latences pour l'émission des potentiels d'action induits par la stimulation répétitive de la cellule présynaptique. La précision temporelle de la décharge des potentiels d'action est donc affectée par le ralentissement de la cinétique des potentiels postsynaptiques après la section de l'axone.



RÉFÉRENCES

1. Pouille F, Scanziani M. Enforcement of temporal fidelity in pyramidal cells by somatic feed-forward inhibition. *Science* 2001 ; 293 : 1159-63.
2. Mejia-Gervacio S, Collin T, Pouzat C, et al. Axonal speeding : Shaping synaptic potentials in small neurons by the axonal membrane compartment. *Neuron* 2007 ; 53 : 843-55.
3. Llano I, Tan Y, Caputo C. Spatial heterogeneity of intracellular Ca^{2+} signals in axons of basket cells from rat cerebellar slices. *J Physiol* 1997 ; 502 : 509-19.
4. Tan YP, Llano I. Modulation of K^+ channels of action potential-evoked intracellular Ca^{2+} concentrations rises in rat cerebellar basket cell axons. *J Physiol* 1999 ; 520 : 65-78.
5. Llano I, González J, Caputo C, et al. Presynaptic calcium stores underlie large-amplitude miniature IPSCs and spontaneous calcium transients. *Nat Neurosci* 2000 ; 3 : 1256-65.
6. Alle H, Geiger JR. Combined analog and action potential coding in hippocampal mossy fibers. *Science* 2006 ; 311 : 1290-3.
7. Shu Y, Hasenstaub A, Duque A, et al. Modulation of intracortical synaptic potentials by presynaptic somatic membrane potential. *Nature* 2006 ; 441 : 761-5.
8. Fasano C, Niel JP, Tercé F, Miolan JP. Conduction nerveuse d'excitation sans potentiel d'action. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 1075-7.

NOUVELLE

Piéger le produit pour inhiber spécifiquement l'enzyme

Thibaut Crépin, Stephen Cusack

T. Crépin, S. Cusack : European Molecular Biology Laboratory, antenne de Grenoble, 6, rue Jules Horowitz, BP181, 38042 Grenoble Cedex 9, France.

crepin@embl.fr

> L'interprétation de l'information génétique en protéine est l'un des processus fondamentaux de toute cellule vivante. La complexité de ce phénomène se traduit par l'implication d'un grand nombre de protagonistes. Les aminoacyl-ARNt synthétases (aaRS) constituent une famille d'enzymes isofonctionnelles indispensables à ce processus (pour revue [1]). Leur fonction principale consiste à catalyser la réaction d'aminocyclation, c'est-à-dire l'estérification des acides aminés sur l'(les) ARNt correspondant(s), aminoacyl-ARNt qui seront alors utilisés par le ribosome pour assurer la synthèse protéique. La réaction d'aminocyclation se déroule en deux étapes successives : (1) l'activation de l'acide aminé lors de la formation d'un complexe stable aminoacyl adénylate : aaRS suivie de (2) son transfert sur le groupement 2' ou 3' hydroxyle du ribose de l'adénosine située à l'extrémité 3' de l'ARNt. La précision de cette réaction conditionne la fidélité de la traduction de l'information génétique. En raison des similitudes qui existent entre certains acides aminés, certaines aaRS ont développé des mécanismes extrêmement précis de correction d'erreurs aboutissant à l'élimination des acides aminés mal activés (édition pré-transfert) et/ou des

ARNt mal aminoacylés (édition post-transfert). La leucyl-ARNt synthétase (LeuRS), une des aaRS les plus étudiées par notre groupe, possède ainsi à cette fin un domaine d'édition distant de plus de 30 Å du domaine catalytique [2, 3]. Ce domaine comprend notamment une cavité (site d'édition) bordée de

résidus hautement conservés, impliqués dans l'activité d'édition post-transfert [4, 5] (Figure 1).

Anacor Pharmaceuticals, une compagnie pharmaceutique californienne, travaille au développement de molécules dérivées du bore, un élément naturellement présent dans l'environ-

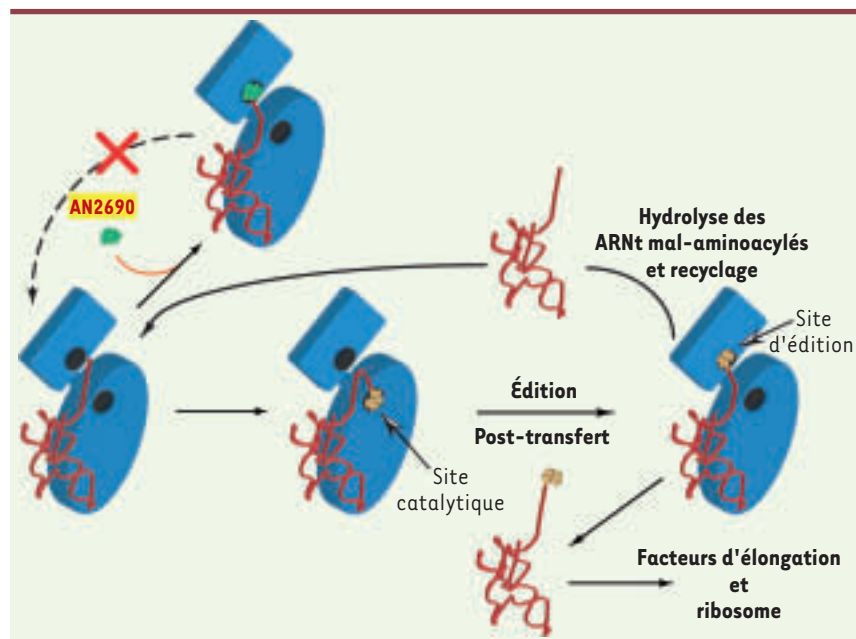


Figure 1. Mode d'action du AN2690. L'enzyme amino-acyl-ARNt synthétase est représentée en bleu, l'ARNt en rouge et l'acide aminé en jaune. L'ARNt synthétase est responsable de l'appariement correct d'un ARNt avec l'acide aminé correspondant (ici la leucine). Une première étape est la reconnaissance de l'acide aminé par le site catalytique, puis la vérification du produit d'adénylation dans le site d'édition. Le contrôle de qualité élimine les ARNt mal aminoacylés