



peut différer notablement de son taux sérique. Ceci résulte de la capacité des cellules gliales d'assurer une synthèse locale de T3 à partir de la thyroxine présente dans le sang, et de la capacité des neurones à dégrader la T3 [13].

Le cas de l'homme peut apparaître comme une exception à la règle qui semble émerger de notre analyse associant la T3 à un programme de maturation cérébrale nécessaire à l'acquisition de l'autonomie. En effet la première augmentation d'hormone thyroïdienne circulante se produit chez l'homme pendant la période embryonnaire, alors que les fonctions sensorielles et motrices n'apparaissent pas avant la naissance. Toutefois, le développement chez l'homme est extrêmement ralenti : la myélinisation, par exemple, commence dès la période embryonnaire, puis se poursuit tout au long des premières années de la vie. Il est ainsi possible que, comme la plupart des primates, l'homme soit, à l'origine, une espèce nidifuge. Elle aurait subi, ensuite, une évolution dite néoténique [14], tendant à prolonger les stades juvéniles de développement et retardant l'apparition de l'autonomie.

Conclusion

Ainsi, l'ensemble de ces données nous permettent de proposer que la perte

des capacités de régénération axonale dans le SNC des mammifères supérieurs fait partie d'un programme plus vaste, permettant de synchroniser les adaptations qui sont nécessaires à un organisme juvénile pour se mouvoir indépendamment, et évoluer dans son milieu naturel. En ce sens, ce vaste programme pourrait être considéré comme une réminiscence de la métamorphose observée chez les amphibiens. Il reste cependant à découvrir les composants de cette métamorphose effectivement déclenchés par la T3, et à comprendre l'avantage sélectif que procure cette réduction considérable des capacités de réparation et de plasticité neuronales au cours de l'évolution des vertébrés. Cette analyse apportera peut-être des idées nouvelles pour traiter les lésions aujourd'hui irréversibles du système nerveux central. ♦

Thyroid hormone T3 triggers the developmental loss of axonal regenerative capacity

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Schwab ME. Nogo and axon regeneration. *Curr Opin Neurobiol* 2004 ; 14 : 118-24.
- Goldberg JL. Intrinsic neuronal regulation of axon and dendrite growth. *Curr Opin Neurobiol* 2004 ; 14 : 551-5.
- Moore D, Blackmore M, Hu Y, et al. KLF family members regulate intrinsic axon regeneration ability. *Science* 2009 ; 326 : 298.
- Beattie MS, Bresnahan JC, Lopate G. Metamorphosis alters the response to spinal cord transection in *Xenopus laevis* frogs. *J Neurobiol* 1990 ; 21 : 1108-22.
- Avci HX, Lebrun C, Wehrle R, et al. Thyroid hormone triggers the developmental loss of axonal regenerative capacity via thyroid hormone receptor $\alpha 1$ and kruppel-like factor 9 in Purkinje cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 14206-11.
- Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. *Endocr Rev* 1997 ; 18 : 462-75.
- Dusart I, Flamant F. Profound morphological and functional changes of rodent Purkinje cells between the first and the second postnatal weeks: a metamorphosis? *Front Neuroanat* 2012 ; 6 : 11.
- Kress E, Samarut J, Plateroti M. Thyroid hormones and the control of cell proliferation or cell differentiation: paradox or duality? *Mol Cell Endocrinol* 2009 ; 313 : 36-49.
- McNabb FMA. Avian thyroid development and adaptive plasticity. *Gen Comp Endocrinol* 2006 ; 147 : 93-101.
- Fisher DA, Polk DH, Wu SY. Fetal thyroid metabolism: a pluralistic system. *Thyroid* 1994 ; 4 : 367-71.
- Hasan SJ, Keirstead HS, Muir GD, Steeves JD. Axonal regeneration contributes to repair of injured brainstem-spinal neurons in embryonic chick. *J Neurosci* 1993 ; 13 : 492-507.
- Meuli-Simmen C, Meuli M, Hutchins GM, et al. The fetal spinal cord does not regenerate after in utero transection in a large mammalian model. *Neurosurgery* 1996 ; 39 : 555-61.
- St Germain DL, Galton VA, Hernandez A. Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges. *Endocrinology* 2008 ; 150 : 1097-107.
- Gould SJ. Le véritable père de l'homme est l'enfant. In : *Darwin et les grandes énigmes de la vie*. Paris : Seuil, 1984 : 64-71.

NOUVELLE

Arfaptine-1 et biogenèse des granules de sécrétion

Joëlle Morvan, Helmuth Gehart, Roméo Ricci

Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), Inserm-CNRS-université de Strasbourg, 1, rue Laurent Fries, 67404 Illkirch Cedex, France. morvan@igbmc.fr

Biogenèse des granules de sécrétion

Le tri et l'empaquetage des protéines dans les vésicules de sécrétion au niveau du *trans-Golgi network* (TGN), ainsi que le détachement de ces dernières pour leur transport vers la surface cellulaire, requièrent des mécanismes extrêmement complexes et dynamiques [1]. Ces étapes sont d'autant plus importantes dans les

cellules sécrétrices spécialisées, comme les cellules pancréatiques qui sécrètent l'insuline. En effet, un défaut de sécrétion d'insuline conduit au développement de pathologies comme le diabète [2].

Les granules de sécrétion contenant l'insuline sont formés au niveau du TGN ; ils y recrutent un ensemble de protéines qui leur permettent de bourgeonner et

de se détacher. Ils sont ensuite acheminés jusqu'à la surface cellulaire où ils sont stockés. Lors d'une stimulation, comme l'élévation de la concentration extracellulaire en glucose, les granules fusionnent avec la membrane plasmique et libèrent leur contenu à l'extérieur de la cellule. L'ensemble de ces différentes étapes est appelé sécrétion.

L'étape de ce processus la plus étudiée jusqu'à présent est l'étape de fusion des granules avec la membrane plasmique, ou exocytose. En effet, un défaut d'exocytose des granules d'insuline est observé dans de nombreux cas de diabète de type 2, la principale forme de la maladie diabétique. Ce mécanisme d'exocytose est régulé finement par des protéines SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors*) et ce de façon similaire qu'il s'agisse de la sécrétion d'insuline ou de neurotransmetteurs [3, 15, 16]. Cependant, des études récentes suggèrent l'existence d'un mécanisme de régulation reliant directement l'exocytose induite par le glucose à la biogenèse des granules [4, 5]. C'est cette nouvelle étape clé de la régulation de la sécrétion d'insuline au niveau du TGN que vient d'identifier notre équipe.

Le complexe PKD1-Arfaptine-1 régule l'activité des ADP-ribosylating factors (Arf) au niveau du Golgi

Au niveau du réseau transgolgien, un complexe nécessaire à la scission des vésicules, composé entre autres de la petite GTPase Arf1 (*ADP-ribosylating factor 1*) et de la phospholipase D, est activé par la kinase PKD1 (*protein kinase D1*) [6, 7]. La protéine kinase PKD1 fait partie de la famille des sérine/thréonine kinases dépendantes du calcium et de la calmoduline. PKD1 a été identifiée comme nécessaire à la biogenèse des vésicules de sécrétion [8], et nous avons précédemment montré que cette kinase régule positivement la sécrétion d'insuline dans les cellules pancréatiques bêta [9].

Nous avons maintenant identifié la protéine Arfaptine-1 comme étant un substrat de PKD1 [10]. Arfaptine-1 est une protéine à domaine BAR (Bin1, amphiphysine, Rvs). Ces domaines ont la particularité de former des dimères et d'adopter une structure en croissant qui est capable d'interagir avec les membranes et de stabiliser leur courbure [15]. Nous avons mon-

tré que, dans les cellules pancréatiques bêta, Arfaptine-1 contrôle spécifiquement la scission des vésicules d'insuline. Arfaptine-1 interagit avec la protéine Arf1 au niveau du réseau transgolgien et empêche l'activation de ses effecteurs, comme la phospholipase D [11]. La stimulation physiologique de l'activité de PKD1 conduit à la phosphorylation d'Arfaptine-1 et à sa redistribution dans le cytoplasme. La protéine Arf1 ainsi activée permet au complexe de scission de détacher les vésicules de sécrétion du réseau transgolgien et leur transport vers la surface cellulaire. Nous avons pu montrer, d'autre part, que la présence d'une forme non phosphorylable d'Arfaptine-1 (mutation de la sérine 132 en alanine) inhibe complètement la formation de vésicules de sécrétion *in vitro* à partir de l'appareil de Golgi purifié.

Arfaptine-1 est essentielle à la sécrétion d'insuline

De façon surprenante, la déplétion d'Arfaptine-1 dans les cellules pancréatiques bêta conduit à une abolition presque totale de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. Dans les cellules pancréatiques dépourvues d'Arfaptine-1, le nombre de vésicules de sécrétion d'insuline reste inchangé, mais leur taille est significativement réduite et leur localisation est altérée. En effet, contrairement aux cellules normales dans lesquelles les granules s'accumulent à la périphérie cellulaire à proximité de la membrane plasmique, dans les cellules dépourvues d'Arfaptine-1, les granules se localisent près de l'appareil de Golgi. Ces résultats démontrent le rôle majeur d'Arfaptine-1 dans le contrôle de la biogenèse des vésicules d'insuline.

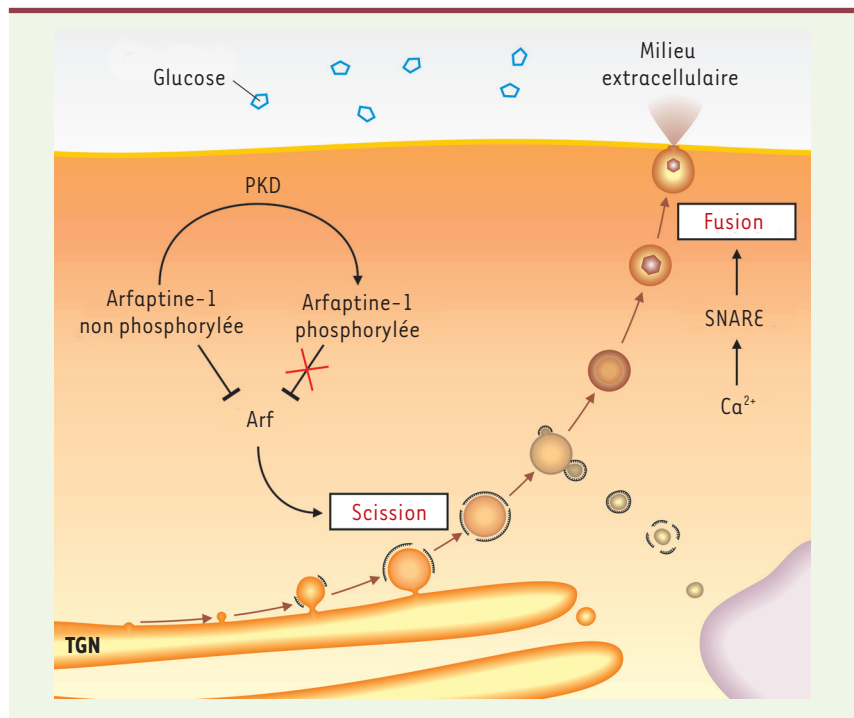


Figure 1. Les deux points de contrôle de la sécrétion d'insuline. Le glucose présent dans la circulation sanguine conduit à une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium (Ca²⁺) dans les cellules pancréatiques, ce qui induit la fusion des granules de sécrétion d'insuline avec la membrane plasmique en activant des protéines SNARE. D'autre part, l'activation de la kinase PKD1 au niveau du TGN (*trans-Golgi network*) va lever l'inhibition qu'exerce Arfaptine-1 sur la protéine Arf, permettant la scission des vésicules et leur détachement du TGN.



Conclusion

Un défaut de sécrétion d'insuline contribue au diabète de type 2. Dans de nombreux cas, il s'explique par un défaut d'exocytose des granules d'insuline [12, 13]. C'est pourquoi les recherches se sont portées principalement sur cette étape du processus sécrétoire. Notre travail a permis de mettre en lumière une autre étape clé de régulation de la sécrétion d'insuline au niveau de l'appareil de Golgi.

La protéine Arfaptine-1, sous le contrôle de la protéine kinase PKD1, assure la formation correcte des granules de sécrétion d'insuline. Il existe donc au moins deux niveaux importants de régulation de la sécrétion de l'insuline : l'étape de fusion des granules avec la membrane plasmique, et l'étape de détachement des granules de l'appareil de Golgi (Figure 1).

L'importance de ce mécanisme est soulignée par le fait que des mutations dans le gène *PRKD1* ont été identifiées dans des cohortes de patients

obèses (IMC > 30) qui ont donc un risque accru de développer des pathologies comme le diabète ou les maladies cardiovasculaires [14]. ♦

Arfaptine-1 controls secretory granule biogenesis

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Kirchhausen T. Three ways to make a vesicle. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000 ; 1 : 187-98.
2. Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008 ; 9 : 193-205.
3. Gerber SH, Sudhof TC. Molecular determinants of regulated exocytosis. *Diabetes* 2002 ; 51 : S3-11.
4. Mziaut H, Trajkovski M, Kersting S, et al. Synergy of glucose and growth hormone signalling in islet cells through ICA512 and STAT5. *Nat Cell Biol* 2006 ; 8 : 435-45.
5. Trajkovski M, Mziaut H, Altkruger A, et al. Nuclear translocation of an ICA512 cytosolic fragment couples granule exocytosis and insulin expression in (beta)-cells. *J Cell Biol* 2004 ; 167 : 1063-74.
6. Yeaman C, Ayala MI, Wright JR, et al. Protein kinase D regulates basolateral membrane protein exit from trans-Golgi network. *Nat Cell Biol* 2004 ; 6 : 106-12.
7. Malhotra V, Campelo F. PKD regulates membrane fission to generate TGN to cell surface transport carriers. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011 ; 3.
8. Liljedahl M, Maeda Y, Colanzi A, et al. Protein kinase D regulates the fission of cell surface destined transport carriers from the trans-Golgi network. *Cell* 2001 ; 104 : 409-20.
9. Sumara G, Formentini I, Collins S, et al. Regulation of PKD by the MAPK p38delta in insulin secretion and glucose homeostasis. *Cell* 2009 ; 136 : 235-48.
10. Gehart H, Goginashvili A, Beck R, et al. The BAR domain protein arfaptin-1 controls secretory granule biogenesis at the trans-Golgi network. *Dev Cell* 2012 ; 23 : 756-68.
11. Williger BT, Provost JJ, Ho WT, et al. Arfaptin 1 forms a complex with ADP-ribosylation factor and inhibits phospholipase D. *FEBS Lett* 1999 ; 454 : 85-9.
12. Ostenson CG, Gaisano H, Sheu L, et al. Impaired gene and protein expression of exocytotic soluble N-ethylmaleimide attachment protein receptor complex proteins in pancreatic islets of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2006 ; 55 : 435-40.
13. Andersson SA, Olsson AH, Esguerra JL, et al. Reduced insulin secretion correlates with decreased expression of exocytotic genes in pancreatic islets from patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2012 ; 364 : 36-45.
14. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SJ, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 937-48.
15. Drin G, Bigay J, Antony B. Régulation du transport vésiculaire par la courbure membranaire. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 483-8.
16. Galli T, Martinez-Arca S, Paumet F. Mécanisme de la fusion membranaire. *Med Sci (Paris)* 2002 ; 18 : 1113-9.

NOUVELLE

La E-sélectine, un régulateur clé de la division des cellules souches hématopoïétiques et de leur résistance à la chimiothérapie

Jean-Pierre Levesque, Ingrid G. Winkler

Mater Research, TRI Building,
37 Kent Street, Woolloongabba, 4102,
Queensland, Australie.
jplevesque@mmri.mater.org.au

Fonctions des cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont à l'origine de toutes les cellules sanguines et immunitaires. Ces cellules souches doivent faire face à deux demandes contradictoires. La première est de renouveler les progéniteurs qui se divisent rapidement pour remplacer les deux millions d'érythrocytes, 15 millions de plaquettes et le demi-million

de leucocytes que nous consommons par seconde. Pour ce faire, les cellules souches hématopoïétiques doivent se diviser, soit symétriquement pour générer deux cellules souches, soit asymétriquement pour donner naissance à une cellule souche et un progéniteur qui va s'engager dans une voie de différenciation. Cependant, la division cellulaire a un coût, car plus les cellules souches hématopoïétiques se divisent, plus elles perdent leur

capacité d'autorenouvellement. En effet, dans plusieurs modèles de souris génétiquement modifiées, les mutations qui accélèrent la division des CSH entraînent un épuisement plus rapide du système hématopoïétique qui aboutit à une aplasie médullaire et une pancypopénie. La deuxième demande est de maintenir une réserve de cellules souches hématopoïétiques quiescentes afin d'assurer l'intégrité génétique et fonctionnelle de