

## Politique d'austérité des canaux jonctionnels : deux maladies pour une connexine

Les connexines sont impliquées dans des maladies humaines nombreuses et variées : Cx26 dans plusieurs types de surdités non syndromiques (*m/s* 1998, n° 2, p. 246 et n° 5, p. 672), Cx32 dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth liée à l'X (*m/s* 1994, n° 2, p. 222 et 1995, n° 5, p. 766), Cx43 dans l'hétérotaxie récessive ou syndrome d'Ivemark (*m/s* 1998, n° 2, p. 234), Cx50 dans la cataracte zonulaire [1]. Rien d'étonnant à cela puisqu'elles constituent une grande famille de protéines intégrales établissant, dans la plupart des tissus, des canaux jonctionnels entre cellules voisines [2]. Après l'arrimage de deux cellules voisines dans une zone appelée jonction communicante, chacune des deux cellules contribue à la formation d'un ensemble de canaux à travers leur membrane pour des échanges bi- ou monodirectionnels (*m/s* 1994, n° 2, p. 218) (figures 1A et 1B) [3, 4]. La découverte de l'implication de la connexine 26, codée par le gène *GJB2* (pour *gap junction protein b2*), a incité une équipe du laboratoire national de Génétique médicale de Chine, en collaboration avec divers hôpitaux chinois, à rechercher la responsabilité d'autres connexines dans ces surdités génétiques non syndromiques qui, on le sait, sont très nombreuses (on compte plus de 40 locus disséminés sur le génome). Après avoir isolé des EST (*expressed sequence tags*), les chercheurs ont ainsi réussi à découvrir un nouveau gène humain, *Gjb3*, ayant 83 % d'identité avec les gènes *Gjb3* de souris et de rat. Par hybridation *in situ*, ce gène a pu être localisé dans une région située entre 1p33 et 1p35 [5]. Or, dans cette région se trouvent les locus de plusieurs maladies pouvant résulter d'un

trouble de jonctions communicantes : une surdité non syndromique, l'érythrokratodermie *variabilis*, la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2, et le ptôsis palpé-

bral congénital [6]. En analysant le gène *GJB3* chez des patients atteints de ces maladies, ils ont pu mettre en évidence des mutations dans deux familles atteintes de surdité neuro-

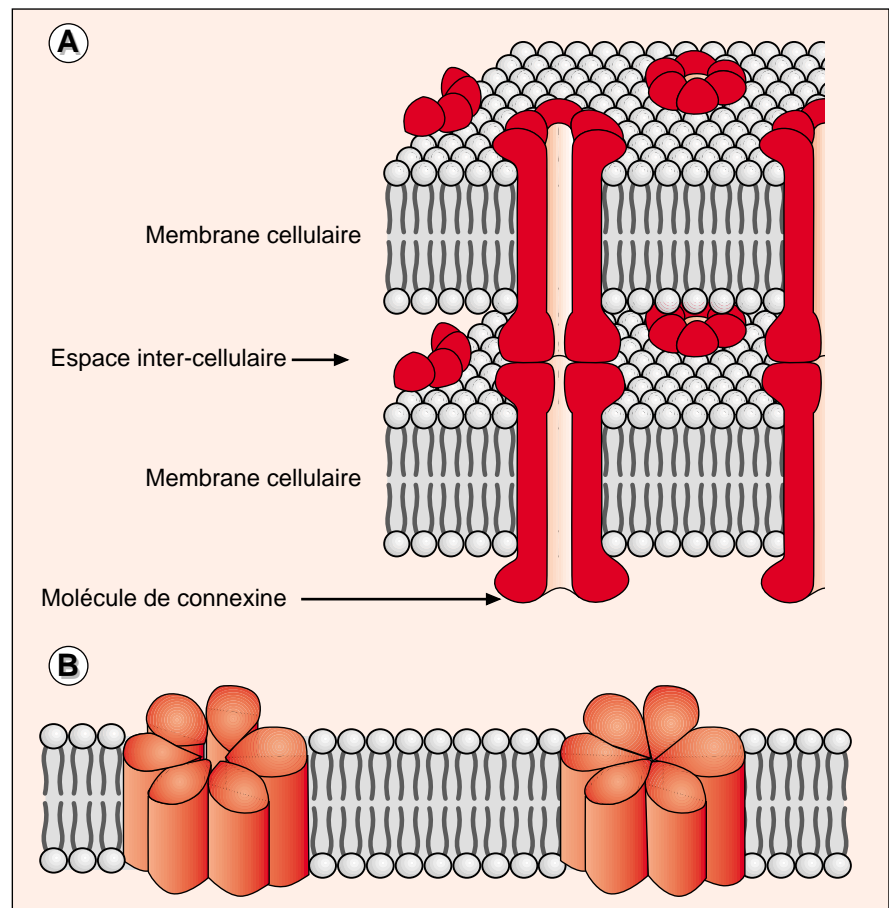


Figure 1. A. Couplage cellulaire de type gap dans lequel plusieurs canaux se forment par adaptation des connexons provenant de deux cellules adjacentes. B. Formation d'un connexon hexamérique par assemblage de connexines dont la portion centrale comporte un espace hydrophile. Il doit s'adapter au connexon de la cellule voisine pour former un canal qui, isolé de l'espace intercellulaire, va s'ouvrir progressivement pour mettre en communication directe le cytoplasme des deux cellules (d'après [4]).

sensorielle progressive à début tardif, touchant plus fortement les hommes que les femmes et s'accompagnant d'acouphènes\*. C'est donc la troisième connexine impliquée dans une surdité, car il ne faut pas oublier que la maladie de Charcot-Marie-Tooth comporte également une baisse de l'acuité auditive. Les deux mutations observées affectent la deuxième boucle extra-celulaire de la connexine 31: une mutation non-sens (R180X) qui doit entraîner une protéine tronquée avec perte du quatrième domaine transmembranaire et du domaine carboxy-terminal cytoplasmique; une mutation faux-sens substituant une lysine à une glutamine toujours très conservée dans les connexines (E183K) (figure 2). D'ores et déjà il semble que la surdité en cause soit DFNA2, localisée en 1p32, dont la symptomatologie correspond à celles des familles chinoises étudiées. Il sera intéressant d'analyser le gène dans d'autres familles de DFNA2 provenant de groupes ethniques différents afin de retrouver d'éventuelles mutations et aussi de savoir s'il existe une hétérogénéité génétique dans cette surdité dominante assez fréquente puisque, dans quatre familles chinoises, il n'a pas été possible de trouver des mutations de *GJB3*.

Dans les familles atteintes d'autres maladies candidates puisque localisées dans la même région (et en particulier l'érythrokratodermie), les recherches de l'équipe chinoise sont restées négatives. Pourtant, presque dans le même temps, un groupe américano-suisse vient de constater que ce même gène *GJB3* est impliqué dans l'érythrokratodermie *variabilis* [7]. Cette génodermatose est caractérisée par des plaques rouges transitoires associées à une hyperkératose en plages, souvent symétriques, atteignant principalement les membres et la région fessière mais aussi parfois la face. On y retrouve aussi une hyperkératose palmo-plantaire, comme dans d'autres hyperkératoses d'étiologie différente (m/s 1996, n° 10, p. 1174 et 1998, n° 1, p. 106). C'est la première fois qu'une connexine est

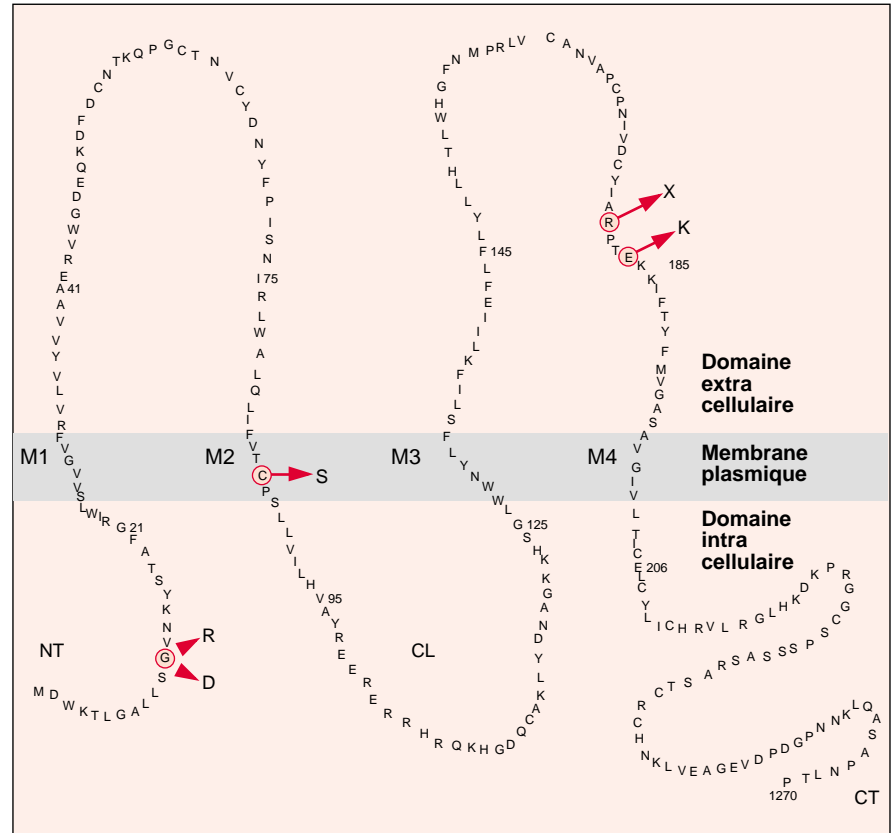


Figure 2. Schéma de la séquence déduite de la connexine 31, avec les mutations identifiées dans l'érythrokratodermie *variabilis* (en bistre) et dans des cas de surdité non syndromique (en rouge). E1 et E2: boucles extracellulaires qui interagissent pour la formation des connexons. CL: boucle cytoplasmique. M: membrane plasmique. CT: domaine carboxy-terminal. NT: domaine amino-terminal (d'après [7]). À comparer avec la séquence de la connexine 32 et ses mutations dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth (m/s 1994, n° 2, p. 222). Code à une lettre des acides aminés: A=Ala; C=Cys; D=Asp; E=Glu; F=Phe; G=Gly; H=His; I=Ile; K=Lys; L=Leu; M=Met; N=Asn; P=Pro; Q=Gln; R=Arg; S=Ser; T=Thr; V=Val; W=Trp; Y=Tyr.

impliquée dans une maladie cutanée, mais le fait n'a rien de surprenant: la présence de jonctions intercellulaires de type *gap* faisant intervenir de nombreuses connexines, dont Cx31, Cx31.1, Cx30.3, dans les couplages jonctionnels de l'épiderme et du derme a été observée dans la peau des souris [8]. Or, l'expression temporo-spatiale des connexines dans la peau humaine n'est pas différente de celle des rongeurs et *GJB3* est fortement exprimé dans la peau, les follicules pileux et les kératinocytes en voie de différenciation. Dans quatre familles non apparentées, trois mutations faux-sens ont été découvertes.

Deux d'entre elles doivent avoir pour conséquence le changement d'une glycine (très conservée) par des acides aminés chargés (une arginine: G12R et un acide aspartique: G12D), ce qui doit modifier la polarité des canaux, avec peut-être un effet inhibiteur dominant. La troisième mutation entraîne le remplacement d'une cystéine par une sérine (C86S) dans le deuxième domaine membranaire dans une région qui semble essentielle pour la conductance et où toutes les modifications déjà observées dans d'autres connexines sont pathogènes (en particulier dans la Cx26) (figure 2).

\* Bourdonnements d'oreille.

Il nous reste encore beaucoup à apprendre sur les connexines, leurs implications en biologie cellulaire et en pathologie humaine. Il faut désormais garder à l'esprit qu'une connexine peut être impliquée dans plusieurs maladies. La position des mutations est certainement déterminante, mais il est prématuré de vouloir en définir les règles. Enfin la compatibilité de différentes connexines à former des canaux jonctionnels nous laisse entrevoir l'extrême complexité de ce mode de

communication très préservé au cours de l'évolution chez les organismes pluricellulaires.

S.G.

1. Hejtmancik JF. The genetics of cataract: our vision becomes clearer. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 520-5.
2. Meda P. Connexines, canaux jonctionnels et communications cellulaires. *Med Sci* 1996; 12: 909-20.
3. Goodenough DA, Goliger JA, Paul DL. Connexins, connexons, and intercellular communication. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 475-502.

4. Steel KP. One connexin, two diseases. *Nat Genet* 1998; 20: 319-20.
5. Xia JH, Liu C-Y, Tang BS, et al. Mutations in the gene encoding gap junction protein b-3 associated with autosomal dominant hearing impairment. *Nat Genet* 1998; 20: 370-3.
6. Engle EC, Castro AE, Macy ME, Knoll JH, Beggs AH. A gene for isolated congenital ptosis maps to a 3 cM region within 1p32-p34.1. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1150-7.
7. Richard G, Smith L, Bailey RA, et al. Mutations in the human connexin gene GJB3 cause erythrokeratoderma variabilis. *Nat Genet* 1998; 20: 366-9.
8. Goliger JA, Paul DL. Expression of gap junction proteins cx26, cx31.1, cx37 and cx43 in developing and mature rat epidermis. *Dev Dyn* 1994; 200: 1-13.

## VII<sup>e</sup> JOURNÉE ANNUELLE DU CLUB DES NEUROSCIENCES DE CRÉTEIL

*Sous l'égide de l'Université Paris XII-Val-de-Marne et de l'Institut Mondor de Médecine Moléculaire (IM3)*

Avec l'appui de l'Association pour la Neuro-Psycho-Pharmacologie

**Le jeudi 25 mars 1999**

(Faculté de Médecine de Créteil – Amphi 2)

### DOULEUR

**9 h 00**

**Introduction**

**Yves Kéravel (Neurochirurgien, Hôpital Henri-Mondor, Créteil)**

**9 h 15-10 h 15**

**Daniel Le Bars (Inserm Unité 161, Paris)**

**La douleur et ses systèmes de contrôle, segmentaires spinaux et supra-spinaux**

**10 h 30-11 h 30**

**Gisèle Guilbaud (Inserm Unité 161, Paris)**

**Nociception et douleur chronique : intérêt et limites des modèles animaux**

**11 h 30-12 h 30**

**Jean-Marie Zajac (Cnrs UPR 9062, Toulouse)**

**Peptides opioïdes et anti-opioïdes : pharmacologie, tolérance et dépendance**

**14 h 00-15 h 00**

**Nadine Attal (Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt)**

**Une nouvelle cible dans le traitement pharmacologique des douleurs chroniques (anti-épileptiques et antidépresseurs) : les canaux ioniques**

**15 h 00-16 h 00**

**Pierre Aubineau (Cnrs ESA 5017, Bordeaux)**

**La migraine : nouvelles approches expérimentales et cliniques**

**16 h 00-17 h 00**

**Bernard Laurent (Hôpital de Bellevue ; CHU, Saint-Étienne)**

**Représentation cérébrale de la douleur : l'imagerie du cerveau humain**

**INSCRIPTION GRATUITE** avant le 10 mars 1999 à :

ANPP, 25, rue de la Plaine, 75020 Paris – Télécopie : 01 43 79 34 34 – e-mail : ollat@servier.fr