

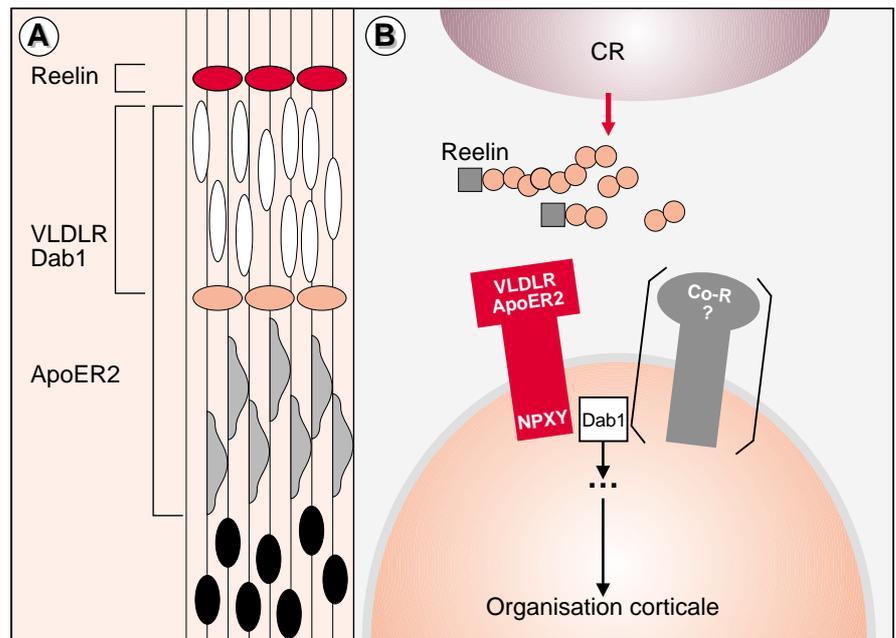
## Récepteurs des lipoprotéines et signalisation par la Reelin au cours du développement cérébral

En 1995, *reeler*, un gène-clé du développement cérébral, fut cloné et la protéine correspondante baptisée Reelin. Depuis lors, le mécanisme d'action de la Reelin est progressivement élucidé. Les résultats les plus récents – et des plus inattendus – ont été obtenus par le groupe de Herz [1]: des souris déficientes en deux récepteurs de lipoprotéines, VLDLR (*very light density lipoprotein receptor*) et ApoER2 (*apolipoprotein E receptor*) [2] ont un phénotype identique à celui des souris déficientes en Reelin.

Au cours du développement, les neurones du cortex sont engendrés initialement autour des ventricules puis migrent vers l'extérieur où ils forment une structure organisée en couches, appelée plaque corticale. Au sein de la plaque corticale, le développement a lieu de dedans en dehors, les cellules les plus jeunes migrant à travers les couches plus anciennes pour se déposer à des niveaux de plus en plus superficiels (gradient *inside-out*, décrit chez tous les mammifères normaux). Une fois arrivés à destination, les neurones embryonnaires s'organisent de façon précise en structures « architectoniques », puis les prolongements dendritiques et axonaux se déploient et les premières jonctions synaptiques se mettent en place. L'organisation architectonique est évidente à plusieurs niveaux, comme dans le cervelet, l'olive inférieure, l'hippocampe, et elle est particulièrement élaborée dans le cortex cérébral (figure 1A). Elle est perturbée chez les souris *reeler*, qui, pour cette raison, constituent depuis plusieurs décennies un modèle privilégié d'étude du développement cérébral [3]. Chez ces animaux, les neurones sont incapables de s'aligner correctement en fin de migration et le gradient de maturation corticale est inversé,

dirigé de dehors au dedans (*outside-in*). La Reelin est une grosse glycoprotéine (400 kDa), sécrétée par les cellules dites de Cajal-Retzius présentes dans la zone marginale du cortex, par les grains du cervelet et quelques autres neurones. Cependant, la Reelin n'est pas produite par les cellules qui sont la cible de la mutation *reeler*, comme ceux de la plaque corticale ou les cellules de

Purkinje (pour revues, voir [3, 4]). Ces observations suggèrent que Reelin pourrait agir à distance sur des cellules cibles, *via* le milieu extracellulaire. En 1997, il fut montré que le phénotype *reeler* est aussi produit par des mutations du gène *Disabled1* (*Dab1*). Alors que Reelin est extracellulaire, *Dab1* est une protéine intracellulaire qui possède des caractéristiques d'un adaptateur de tyrosine-kinase: pré-



**Figure 1. Rôle des récepteurs des lipoprotéines dans la voie de signalisation Reelin/Dab1. A.** Dans le cortex en développement, les précurseurs neuro-naux (cercles noirs) donnent naissance à des neurones immatures, de forme allongée (gris) qui migrent avant de prendre place dans la plaque corticale. Cette dernière est bordée à l'extérieur par les cellules de Cajal-Retzius (rouge), qui sécrètent Reelin, et à l'intérieur par la sous-plaque (rose). La mise en place de l'architectonique radiaire dépend de reelin, mais également de *Dab1*. VLDLR et ApoER2 qui sont exprimés par les cellules de la plaque corticale. **B.** VLDLR et ApoER2 lieraient la Reelin (ou des fragments de Reelin), sécrétée dans le milieu extracellulaire par les cellules de Cajal-Retzius (CR), et fixeraient *Dab1* via leur motif cytoplasmique NPXY. Cette interaction se manifesterait par la mise en place d'une organisation corticale correcte. Un co-récepteur (Co-R) de Reelin, par exemple une tyrosine kinase, pourrait également être présent.

sence d'un domaine PTB (*phosphotyrosine-binding*), capacité de former un complexe avec des tyrosine-kinases intracellulaires comme Src et Abl, et présence de résidus Tyr dont le degré de phosphorylation se modifie au cours du développement. Contrairement à Reelin, Dab1 est synthétisée par les neurones dont l'organisation est affectée par les mutations des gènes *Reelin* et *Dab1*, indiquant que Dab1 est un élément important dans la réponse au signal Reelin. Cependant, les protéines de membrane qui transmettent le signal Reelin dans les cellules, *via* Dab1, restaient à identifier et c'est ici que les travaux de Trommsdorff *et al.* [1] apportent une contribution essentielle. Les souris porteuses de mutations dans le gène codant pour le récepteur des lipoprotéines de très basse densité (VLDLR) ou pour le récepteur de l'apolipoprotéine E de type 2 (ApoER2) ont des anomalies neurologiques minimales. En revanche, les doubles mutants ont des altérations spectaculaires du développement, qui reproduisent le phénotype reeler, suggérant que la fonction de ces deux gènes est redondante. Les deux protéines sont exprimées dans les cellules qui contiennent Dab1, par exemple les neurones de la plaque corticale et les cellules de Purkinje. VLDLR et ApoER2 font partie d'une famille à laquelle appartiennent également le récepteur des lipoprotéines de basse densité (LDL, *low density lipoproteins*), la mégaline et le récepteur de l' $\alpha 2$  macroglobuline. Cependant, ces trois autres membres de la famille ne partagent pas le rôle de VLDLR et d'ApoER2 au cours du développement cérébral.

Le ligand canonique du VLDLR et de ApoER2 est l'ApoE. Bien que cette protéine soit synthétisée par les cellules gliales du cerveau, il est peu probable qu'elle joue un rôle dans la transmission du signal Reelin, car les souris déficientes en ApoE se développent normalement. Les récepteurs des lipoprotéines peuvent également lier la thrombospondine-1, la lipoprotéine lipase, une protéase de type sérine appelée urokinase-*type plasminogen activator* (uTPA), et probablement d'autres. Les ligands impliqués dans le développement du

cerveau embryonnaire n'ont pas encore été formellement identifiés.

La découverte étonnante que Reelin, Dab1, VLDLR et ApoER2 font partie d'une même cascade de signalisation s'ajoute à diverses observations surprenantes. Par exemple, Dab1 se lie directement à la séquence NPXY, présente dans la partie cytoplasmique des récepteurs des lipoprotéines et impliquée dans l'endocytose des lipoprotéines. Dab1 se fixe également à la protéine de signalisation cytoplasmique Ship, à certains phosphatidyl inositols, ainsi qu'au précurseur du peptide amyloïde  $\beta$  (APP) [5] et à des protéines apparentées [6, 7]. Comme la protéine APP est clivée pour former les dépôts caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (*m/s* 1999, n° 8/9, p. 1043) et que l'allèle ApoE4 est un facteur de prédisposition à cette maladie, on voit que certaines de ces observations pourraient avoir des implications physiopathologiques.

Bien que plusieurs pièces du puzzle soient encore manquantes, les données de Trommsdorff *et al.* [1] suggèrent fortement que VLDLR et ApoER2 sont des récepteurs dont Reelin ou des fragments de Reelin constituent le (ou du moins un) ligand (*figure 1B*). Après la fixation du ligand, la courte portion intracytoplasmique de ces récepteurs relayerait le message à l'adaptateur Dab1. A son tour, Dab1 pourrait moduler certaines activités tyrosine kinase et ainsi diriger l'organisation des neurones en fin de migration, par exemple en modifiant leur cytosquelette. Une variante de ce modèle est que les récepteurs VLDLR et ApoER2 pourraient, après la fixation de Reelin, amener Dab1 à proximité d'un co-récepteur qui posséderait une activité tyrosine kinase. En fait, la surface des neurones en fin de migration pourrait posséder tout un complexe impliqué dans la réponse à Reelin. L'identification des composantes de ce complexe et des autres éléments de la voie de signalisation de la Reelin est activement poursuivie par divers laboratoires et il est certain que des éléments nouveaux seront apportés à un rythme soutenu au cours des prochaines années.

**Isabelle Bar**  
**André M. Goffinet**

*Unité de neurobiologie, Facultés universitaires Notre-Dame-de-la-Paix, 61, rue de Bruxelles, B-5000 Namur, Belgique.*

1. Trommsdorff M, Gotthardt M, Hiesberger T, *et al.* Reeler/Disabled-like disruption of neuronal migration in knockout mice lacking the VLDL receptor and ApoE receptor 2. *Cell* 1999 ; 97 : 689-701.
2. Fruchart JC. Les récepteurs des lipoprotéines plasmiques et leur régulation. *Med Sci* 1988 ; 4 : 31-9.
3. Lambert de Rouvroit C, Goffinet AM. The reeler mouse as a model of brain development. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1998 ; 150 : 1-106.
4. Bernier B, de Bergeyck V, Lambert de Rouvroit C, Royaux I, Goffinet AM. Reelin et développement cérébral : état de la question depuis le clonage du gène. *Med Sci* 1998 ; 14 : 637-43.
5. Octave JM, Macq AM, Philippe B. Le précurseur du peptide amyloïde de la maladie d'Alzheimer. *Med Sci* 1995 ; 11 : 1251-9.
6. Trommsdorff M, Borg JP, Margolis B, Herz J. Interaction of cytosolic adaptor proteins with neuronal apolipoprotein E receptors and the amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 33556-60.
7. Howell BW, Lanier LM, Frank R, Gertler FB, Cooper JA. The disabled 1 phosphotyrosine-binding domain binds to the internalization signals of transmembrane glycoproteins and to phospholipids. *Mol Cell Biol* 1999 ; 19 : 5179-88.

