

Connexines et maladies héréditaires : quelles connexions ?

Le syndrome de Clouston est une génodermatose rare qui se caractérise par une hyperkératose palmo-plantaire associée à une hypotrichose généralisée et une dystrophie des ongles [1]. Très récemment, nous avons identifié deux mutations dans la séquence du gène *GJB6*, codant pour la connexine 30, qui sont responsables de cette maladie [2]. Or, une autre mutation de ce gène (substitution de la thréonine en position 5 par une méthionine) est responsable d'une pathologie génétique complètement différente : une forme de surdité héréditaire [3]. Ces résultats soulèvent d'intéressantes questions concernant les connexines et la grande complexité des mécanismes d'échange d'informations intercellulaires que modulent ces protéines.

La communication entre les cellules est assurée par des mécanismes variés. Elle peut s'effectuer à longue distance, grâce aux hormones et aux transmissions neuronales ou à courte distance, voire entre deux cellules adjacentes. L'échange rapide et efficace d'informations entre deux cellules voisines dans un tissu est essentiel au maintien de l'homéostasie de ce tissu dans les situations physiologiques les plus diverses. Elle utilise en partie les « jonctions communicantes » ou *gap junctions*. Ces structures hautement spécialisées sont présentes dans de nombreux types cellulaires et permettent le passage entre deux cellules de différentes substances de petit poids moléculaire telles que les ions calcium, les acides aminés, l'AMPc ou l'inositol triphosphate. Les jonctions communicantes sont formées de deux éléments appelés « connexons », un sur chaque cellule. Les connexons sont des hexamères de protéines transmembranaires de la famille des connexines, dont une

quinzaine a déjà été décrite à ce jour. Au centre de ce connexon se forme un héli-canal, et c'est l'association de deux connexons présents dans la membrane de deux cellules adjacentes qui forme la jonction communicante (figure 1A, B). Toutes les connexines possèdent quatre domaines transmembranaires dont un est amphipatique et forme probablement la paroi interne du canal (figure 1C). Les extrémités amino- et carboxy-terminales sont cytoplasmiques et les deux boucles extra-cellulaires sont responsables de l'interaction entre deux connexons. Les connexines diffèrent principalement par la longueur et la composition de leur extrémité carboxy-terminale. Enfin, les connexons peuvent être formés par six molécules identiques de connexines ou par des connexines différentes [4].

Selon les tissus et les types cellulaires, les connexines exprimées sont différentes et tous les connexons ne sont pas capables de s'apparier entre eux. Cette incompatibilité est probablement due à la nécessité, pour une population de cellules, d'échanger des informations de manière spécifique. Des expériences de transgène-nèse chez la souris ont permis de montrer que, dans un tissu comme le cœur, certaines connexines peuvent se substituer les unes aux autres mais que cette substitution ne restitue pas toutes les fonctions de la connexine originelle [5]. Les propriétés des jonctions communicantes ne sont pas déterminées exclusivement par leur composition en connexines. La perméabilité des canaux dépend aussi de différentes modifications post-traductionnelles que peuvent subir les connexines. Même s'il reste encore beaucoup à apprendre sur la régulation de la fonction des jonctions

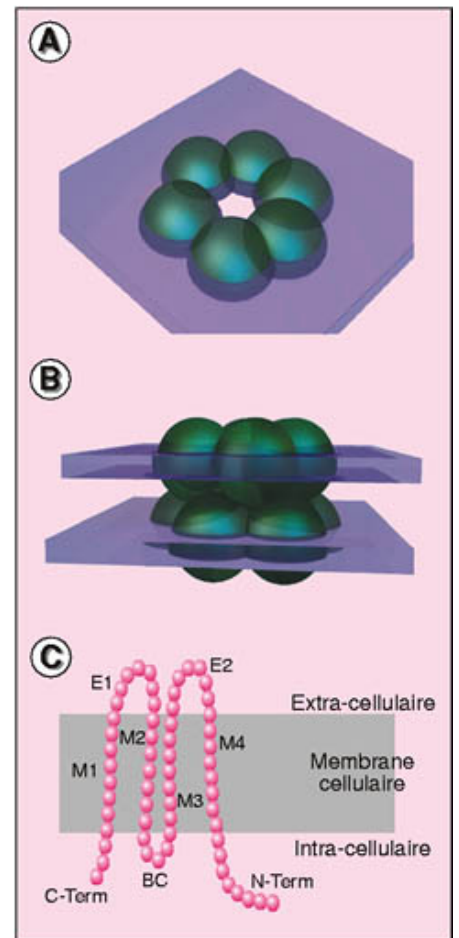


Figure 1. **Connexon et connexine.** **A.** Représentation schématique d'un connexon. Chaque sphère représente une molécule de connexine et le plan représente la membrane cellulaire. **B.** Représentation de l'interaction entre deux connexons sur deux cellules adjacentes pour former une jonction communicante. **C.** Représentation schématique de la structure d'une molécule de connexine. C-Term : extrémité carboxy-terminale ; N-Term : extrémité amino-terminale ; M1-4 : domaines transmembranaires ; E1 et E2 : boucles extracellulaires ; BC : boucle cytoplasmique.

Tableau I. Liste des maladies causées par des mutations dans des connexines.

| Connexine | Gène | Maladies | Mutations |
|-----------|--------------------|--|---|
| Cx 26 | GJB2 (13q11) | Forme récessive de surdité non-syndromique (DFN1B-OMIM 121011) Forme dominante de surdité non-syndromique (DFNA3-OMIM 601544) Syndrome de Vohwinkel (OMIM 124500) | 51del12insA, 235delC, Ala 59Gly, M34T, W44C, G59A, R75W D66H |
| Cx 30 | GJB6 (13q11) | Forme dominante de surdité non syndromique (DFNA3-OMIM 601544) Syndrome de Clouston (HED2-OMIM 129500) | T5M G11R, A88V |
| Cx 30.3 | GJB4 (1p34-p35) | <i>Erythrokeratoderma variabilis</i> (EKV-OMIM 133200) | F137L |
| Cx 31 | GJB3 (1p35.1) | <i>Erythrokeratoderma variabilis</i> (EKV-OMIM 133200) Forme récessive de surdité progressive non-syndromique (OMIM 603324) Forme dominante de surdité non-syndromique (DFNA2-OMIM 600101) | G12R, G12D, C86S, R42P, F137L 423-425delATT, I141V E183K, R180X |
| Cx 32 | GJB1 (Xq13.1) | Forme liée à l'X du syndrome de Charcot-Marie-Tooth (OMIM 302800) | Plus de 160 mutations décrites |
| Cx 46 | GJA3 (13q11) | Forme héréditaire de cataracte (CZP3-OMIM 601885) | P187L |
| Cx 50 | GJA8 (1q21.1) | Forme héréditaire de cataracte (CZP1-OMIM 116200) | P88S, E48K |

La localisation chromosomique est indiquée entre parenthèses sous le gène correspondant à chaque connexine. Les informations en rouge correspondent à des génodermatoses.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man (base accessible sur le site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

communicantes, on sait que certaines connexines peuvent être phosphorylées par des tyrosine kinases et que les connexons sont directement associés à la calmoduline qui intervient dans la régulation de la perméabilité aux ions calcium des jonctions communicantes[6].

On connaît aujourd'hui plusieurs maladies génétiques provoquées par des défauts des connexines (Tableau I). Des mutations de la connexine 32 sont impliquées dans la forme liée au chromosome X du syndrome de Charcot-Marie-Tooth, qui touche les voies neuronales périphériques afférentes et efférentes [7]. La connexine 32 est exprimée dans un grand nombre de tissus différents, mais la majorité de ces tissus ne semble pas touchée chez les patients atteints de ce syndrome. Ce même phénomène est observé dans d'autres maladies associées aux connexines.

Des mutations des deux connexines 46 et 50 sont responsables de formes différentes de cataracte congénitale [8, 9]. Il a été démontré récemment que l'érythrokeratodermie variable, maladie génétique de l'épiderme, est causée par des mutations de deux connexines différentes (31 et 30.3) [10, 11]. Par ailleurs, trois connexines sont à la fois impliquées dans une maladie dermatologique et une surdité: c'est le cas de la connexine 30 (syndrome de Clouston et surdité) [2, 3], mais également des connexines 26 et 31, respectivement impliquées, en plus de surdités héréditaires [12-14], dans le syndrome de Vohwinkel [15] et l'*erythrokeratoderma variabilis* [10]. En ce qui concerne la connexine 30, l'étude de toutes les familles des malades atteints du syndrome de Clouston préalablement décrites nous a permis d'identifier deux mutations dans le gène codant pour

cette connexine [2]. Le premier point intéressant que soulève cette étude est le fait que seulement deux mutations causales différentes ont été trouvées; ceci est d'autant plus remarquable qu'un grand nombre de familles a été analysé et qu'elles sont d'origines géographiques très variées. Cette diversité rend peu probable l'hypothèse d'un effet fondateur et on peut donc supposer que ces deux mutations sont les deux seules capables d'engendrer la maladie.

Comment deux mutations différentes de la même protéine peuvent-elles avoir des répercussions exclusives sur deux tissus différents? La réponse réside probablement dans l'expression par chaque tissu d'un jeu de connexines spécifique. On peut donc supposer, par exemple, qu'une mutation sur la connexine 30 puisse gêner son interaction avec une autre

connexine propre à l'épiderme, nuisant ainsi au bon fonctionnement du connexon. En revanche, dans la cochlée, la mutation de la protéine n'aurait pas d'effet sur d'éventuelles interactions avec les autres connexines. Il est aussi possible que ces mutations n'altèrent pas la constitution en connexines ou la structure des canaux mais leurs interactions avec les molécules réglant leur perméabilité et que ces molécules soient différentes selon le tissu. L'identification des partenaires de la connexine 30 dans les deux tissus et l'étude des conséquences fonctionnelles des mutations permettra probablement d'apporter des éléments de réponse. L'ensemble de ces observations montre à quel point l'assemblage et la régulation de la perméabilité des jonctions communicantes sont complexes et mal connues. L'identification d'un nombre croissant de maladies génétiques causées par des mutations de connexines ne fait que souligner l'importance de cette famille de protéines et leur rôle

dans la communication entre les cellules.

Guilherme Munhoz Essenfelder
Jérôme Lamartine
Gilles Waksman

Laboratoire mixte, Université d'Évry-Val d'Essonne (MNERT: EA 2541) CEA (DSV/DRR/SGF/LGRK), Bâtiment G2, 2, rue Gaston-Crémieux, CP 5722, 91057 Évry Cedex, France.

1. Clouston HR. A hereditary ectodermal dystrophy. *Canad Med Assoc J* 1929; 21: 18-31.
2. Lamartine J, Essenfelder GM, Kibar Z, et al. Mutations in GJB6 cause hidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet* 2000; 26: 142-4.
3. Grifa A, Wagner CA, D'Ambrosio L, et al. Mutations in GJB6 cause nonsyndromic autosomal dominant deafness at DFNA3 locus. *Nat Genet* 1999; 23: 16-8.
4. Kumar NM, Gilula NB. The gap junction communication channel. *Cell* 1996; 84: 281-388.
5. Plum A, Hallas G, Magin T, et al. Unique and shared functions of different connexins in mice. *Curr Biol* 2000; 10: 1083-91.
6. Peracchia C, Sotkis A, Wang X, et al. Calmodulin directly gates gap junction channels. *J Biol Chem* 2000; 275: 26220-4.

7. Bergoffen J, Scherer S S, Wang S, et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science* 1993; 262: 2039-42.
8. Mackay D, Ionides A, Kibar Z, et al. Connexin46 mutations in autosomal dominant congenital cataract. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1357-64.
9. Shiels A, Mackay D, Ionides A, et al. A missense mutation in the human connexin50 gene (GJA8) underlies autosomal dominant 'zonular pulverulent' cataract, on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 526-32.
10. Richard G, Smith LE, Bailey RA, et al. Mutations in the human connexin gene GJB3 cause erythrokeratoderma variabilis. *Nat Genet* 1998; 20: 366-9.
11. Macari F, Landau M, Cousin P, et al. Mutation in the gene for connexin 30.3 in a family with erythrokeratoderma variabilis. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1296-301.
12. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997; 387: 80-3.
13. Rabionet R, Gasparini P, Estivill X. Molecular genetics of hearing impairment due to mutations in gap junction genes encoding beta connexins. *Hum Mutat* 2000; 6: 190-202.
14. Liu XZ, Xia X J, Xu LR, et al. Mutations in connexin31 underlie recessive as well as dominant non-syndromic hearing loss. *Hum Molec Genet* 2000; 9: 63-7.
15. Maestrini E, Korge BP, Ocana-Sierra J, et al. A missense mutation in connexin26, D66H, causes mutilating keratoderma with sensorineural deafness (Vohwinkel's syndrome) in three unrelated families. *Hum Molec Genet* 1999; 8: 1237-43.