

Des anomalies de la L1CAM à l'origine d'hydrocéphalies et d'autres syndromes cérébraux

Plusieurs encéphalopathies reconnaissent une hérédité récessive liée au sexe, éventuellement due à un même gène. C'est ainsi que dans une nouvelle récente [1], P. Saugier-Weber et A. Munnich montraient que deux maladies, celle de Pelizaeus-Merzbacher et la paraplégie spastique SPG2, sont toutes deux associées au gène PLP (protéine protéolipide), en Xq21-22. Un nouvel exemple, celui-ci de trois maladies, il est vrai cliniquement voisines, dues à l'atteinte d'un même gène localisé en Xq28, vient d'être présenté par deux équipes. Il s'agit d'une forme d'hydrocéphalie avec sténose de l'aqueduc de Sylvius (HSAS), du syndrome dit MASA-retard mental, démarche traînante (*shuffling gait*) et pouce en adduction, et d'une paralysie spastique, SPG1. Dans un premier temps, Rosenthal *et al.* (Cambridge UK) avaient mis en cause, dans le seul HSAS [2], une molécule d'adhérence appelée L1CAM ou L1. C'est une glycoprotéine de surface cellulaire, exprimée avant tout par les axones des neurones postmitotiques, au cours du développement. La L1CAM a été clonée à partir de plusieurs tissus et espèces ; celle de cerveau humain compte 1 256 acides aminés [3] ; elle ressemble aux molécules d'adhérence de la superfamille des immunoglobulines ; elle comporte ainsi six domaines immunoglobulines, suivis de cinq domaines du type fibronectine type III, qu'un unique domaine transmembranaire relie à une terminaison cytoplasmique (*figure 1*).

Des travaux récents publiés dans *Nature Genetics* [4, 5] permettent de mieux comprendre la nature des anomalies. Deux groupes, l'un

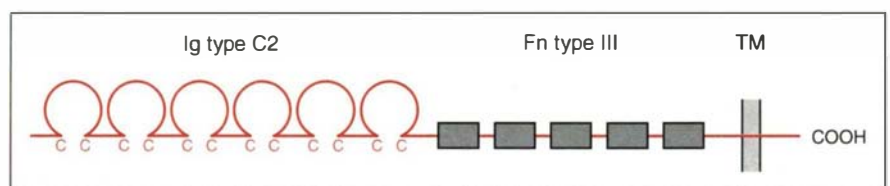


Figure 1. **Structure de la L1CAM.** Ig : immunoglobuline ; Fn : fibronectine ; Tm : domaine transmembranaire ; C : cystéine. (D'après [4])

anglo-américain, déjà à l'origine des travaux initiaux [4], l'autre formé de chercheurs américains et de plusieurs pays d'Europe [5], ont analysé le gène *L1CAM*, en criblant la totalité des 28 exons. Des mutations ont été trouvées pour les trois syndromes ; nous allons tenter de les résumer en nous servant de tous les cas publiés [2, 4-7].

Nous avons en tout compilé six mutations faux-sens, un non-sens simple, un décalage par délétion de deux bases, un autre par délétion d'une seule base, une duplication de 1,3 kb et une délétion de 2 kb.

Les six mutations faux-sens sont toutes situées dans les limites des domaines immunoglobulines ; il en est de même du codon stop en 485. Seules sont situées au-delà les mutations d'épissage, celles qui s'accompagnent d'une terminaison différente, de sorte que leur extrémité C-terminale est modifiée. Le syndrome HSAS est considéré comme plus grave que les autres ; or les mutations faux-sens qui lui donnent naissance siègent en des positions très conservées, alors que la mutation

His 210 Tyr ne l'est pas et s'accompagne d'un syndrome MASA. En revanche, avec deux mutations par anomalie d'épissage affectant les parties C-terminales, on observe un cas de HSAS et un de SPG. Il serait donc excessif de prétendre que nous pouvons actuellement corrélérer correctement clinique et molécule. L'ensemble des mutations est en effet très divers, tant dans ses localisations le long de la molécule que dans la nature des anomalies. Il est possible d'ailleurs que des facteurs secondaires influent sur le phénotype puisqu'il existe une variabilité intrafamiliale. Il existe en outre une possibilité d'anomalies de L1CAM susceptibles de provoquer des formes dégradées de ces maladies, par exemple des retards intellectuels isolés, et c'est là une voie pour des recherches futures. Il restera, enfin et surtout, à mieux comprendre les interactions de L1CAM avec d'autres protéines d'adhérence, ainsi que son rôle précis dans la morphogenèse du système nerveux, central comme périphérique.

J.C.D.

■■■ BRÈVES ■■■

1. Saugier-Verber P, Munnich A. La maladie de Pelizaeus-Merzbacher et une forme de paraplégie spastique liée à l'X sont toutes deux associées au gène PLP. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 487-8.
2. Rosenthal A, Jouet M, Kenrick S. Aberrant splicing of neural cell adhesion molecule L1CAM in a family with X-linked hydrocephalus. *Nature Genet* 1992 ; 2 : 107-12.
3. Hlavín M, Lemmon V. Molecular structure and functional testing of human L1. *Genomics* 1991 ; 11 : 416-23.
4. Jouet M, Rosenthal A, Armstrong G, McFarlane J, Stevenson R, Paterson J, Metzberg A, Ionasescu V, Temple K, Kenrick S. X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. *Nature Genet* 1994 ; 7 : 402-7.
5. Vits L, Van Camp G, Coucke P, et al. MASA syndrome is due to mutations in the neural cell adhesion gene L1CAM. *Nature Genet* 1994 ; 7 : 408-13.
6. Van Camp G, Vits L, Coucke P, et al. Duplication in the L1CAM gene associated with X-linked hydrocephalus. *Nature Genet* 1993 ; 4 : 421-5.
7. Jouet M, Rosenthal A, McFarlane J, Kenrick S, Donnai D. A missense mutation confirms the L1 defect in X-linked hydrocephalus. *Nature Genet* 1993 ; 4 : 331.

■■■ Mais à quoi sert LNGFR ? La réponse à cette question qui embarrassait tous les spécialistes des neurotrophines depuis des années est, peut-être, toute proche. Ce récepteur à faible affinité du NGF, auquel se lient tous les membres de la famille des neurotrophines, ne possède pas les propriétés requises pour expliquer les effets biologiques de ces facteurs neurotrophiques, alors que les Trk, récepteurs à forte affinité, les ont toutes. Que faire, alors, de ce récepteur dont la présence n'est pas nécessaire à l'action de ses ligands spécifiques ? George Yancopoulos et ses collègues de Regeneron (New York, NY, USA) semblent ouvrir aujourd'hui une piste sérieuse en démontrant la potentialisation par le LNGFR des effets de la liaison des neurotrophines sur leurs Trk spécifiques [1]. Surtout, grâce à une approche reposant sur la construction de vecteurs d'expression contenant différentes fractions du gène codant pour LNGFR, ils démontrent que la forme la plus efficace est celle qui est tronquée de sa région cytoplasmique alors que toute mutation de la région extracellulaire – portant le site de reconnaissance des ligands – annule l'effet. La cerise sur le gâteau de cette étude remarquable est la démonstration de l'effet autocrine induit par la collaboration de LNGFR tronqué et d'un Trk dès que les cellules transfectées synthétisent des quantités minimales de la neurotrophine appropriée. La région extracellulaire de LNGFR peut donc servir d'activateur accessoire très puissant pour le système neurotrophine-Trk, et cela en l'absence de la région cytoplasmique. Cela suggère que les deux récepteurs pourraient interagir en étant portés par des cellules adjacentes.

[1. Hantzopoulos PA, et al. *Neuron* 1994 ; 13 : 187-201.]

■■■ Thermodynamique des associations de polypeptides membranaires. Les associations entre hélices α transmembranaires sont essentielles dans l'établissement des structures tertiaires et quaternaires des protéines membranaires intrinsèques. Pour étudier leurs aspects énergétiques, une équipe du CEA a travaillé sur de petites protéines de la membrane photosynthétique de la bactérie *Rhodospirillum rubrum*. Ces protéines contiennent des cofacteurs chlorophylliens, dont les spectres d'absorption UV-visible sont extrêmement sensibles aux interactions entre hélices. La structure minimale du complexe protéique qui a été étudié consiste en deux polypeptides d'environ 6 kDa, formant chacun une hélice transmembranaire. L'analyse de l'ordre de la réaction d'association de ces polypeptides a montré que, dans ses stades initiaux, elle implique en fait la formation d'un faisceau de quatre de ces hélices. Les changements d'enthalpie libre et d'entropie correspondant à l'association de ces quatre hélices préformées ont respectivement été mesurés à $-175 \text{ kJ.mole}^{-1}$ et à $-0,46 \text{ kJ.mole}^{-1} \text{ K}^{-1}$. Ces valeurs ne sont pas modifiées par un changement de force ionique, ce qui indique qu'une grande partie de l'énergie de formation de ce tétramère provient d'interactions intramembranaires. La valeur du terme enthalpique est probablement supérieure à celle qui accompagnerait l'assemblage d'une protéine soluble de même taille. Ce travail apporte la première mesure des paramètres thermodynamiques associés à l'assemblage et à la stabilisation d'une protéine membranaire intrinsèque dans un environnement natif. Il ouvre la voie à une description précise des forces mises en jeu dans ce processus.

[1. Sturgis JN, Robert B. *J Mol Biol* 1994 ; 238 : 445-54.]