

M/S : médecine sciences



# Contacts cellulaires des fibres myélinisées du système nerveux périphérique

## Cellular contacts in myelinated fibers of the peripheral nervous system

Ksénia Oguievetskaia, Carmen Cifuentes-Diaz, Jean-Antoine Girault et Laurence Goutebroze

Volume 21, numéro 2, février 2005

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/010548ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)  
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Oguievetskaia, K., Cifuentes-Diaz, C., Girault, J.-A. & Goutebroze, L. (2005).  
Contacts cellulaires des fibres myélinisées du système nerveux périphérique.  
*M/S : médecine sciences*, 21(2), 162–169.

Résumé de l'article

L'architecture et la fonction des fibres myélinisées sont dépendantes de l'établissement de contacts cellulaires finement réglés entre les membranes d'une même cellule gliale myélinisante, entre l'axone et les cellules gliales, et entre les cellules gliales et la matrice extracellulaire. Des composants protéiques majeurs de l'ensemble de ces contacts ont été identifiés ces dernières années. Des progrès importants ont notamment été faits dans l'identification de complexes moléculaires impliqués dans les contacts axo-gliaux au niveau des noeuds de Ranvier. Le rôle capital de certains composants des contacts dans le maintien de l'intégrité structurale et fonctionnelle des fibres a été démontré par la production de modèles murins. Dans certains cas, des mutations des gènes correspondants ont été identifiées chez des patients atteints de neuropathies périphériques telles que les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2005

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

**é**rudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

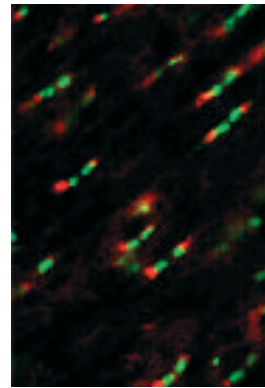
Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

> L'architecture et la fonction des fibres myélinisées sont dépendantes de l'établissement de contacts cellulaires finement réglés entre les membranes d'une même cellule gliale myélinisante, entre l'axone et les cellules gliales, et entre les cellules gliales et la matrice extracellulaire. Des composants protéiques majeurs de l'ensemble de ces contacts ont été identifiés ces dernières années. Des progrès importants ont notamment été faits dans l'identification de complexes moléculaires impliqués dans les contacts axo-gliaux au niveau des nœuds de Ranvier. Le rôle capital de certains composants des contacts dans le maintien de l'intégrité structurale et fonctionnelle des fibres a été démontré par la production de modèles murins. Dans certains cas, des mutations des gènes correspondants ont été identifiées chez des patients atteints de neuropathies périphériques telles que les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT). <

## Contacts cellulaires des fibres myélinisées du système nerveux périphérique

Ksénia Oguievetskaia, Carmen Cifuentes-Díaz, Jean-Antoine Girault, Laurence Goutebroze



Laboratoire de transduction du signal et plasticité dans le système nerveux, Inserm U.536 et Université Pierre et Marie Curie, Institut du Fer à Moulin, 17, rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France.  
[goutebro@fer-a-moulin.inserm.fr](mailto:goutebro@fer-a-moulin.inserm.fr)

Dans le système nerveux, les signaux sont transmis sur de longues distances par les neurones qui produisent et conduisent le long de leur axone des potentiels d'action. Ces potentiels d'action proviennent d'un flux d'ions à travers des canaux  $\text{Na}^+$  dépendants du voltage, qui modifie la distribution des charges de part et d'autre de la membrane (Figure 1). Ce mécanisme de base est similaire dans tous les neurones.

La vitesse de conduction est un paramètre fonctionnellement très important. Deux mécanismes distincts ont évolué en parallèle pour augmenter cette vitesse. L'augmentation de la rapidité de propagation des potentiels d'action peut être atteinte en augmentant le diamètre de l'axone. Ce mécanisme facilite efficacement la conduction chez les invertébrés. Un autre mécanisme de conduction rapide s'est mis en place chez les vertébrés à mâchoire. Une gaine de myéline recouvre et isole des segments d'axone, et concentre les canaux  $\text{Na}^+$  dépendants du voltage dans des régions discontinues de l'axone, appelées nœuds de Ranvier

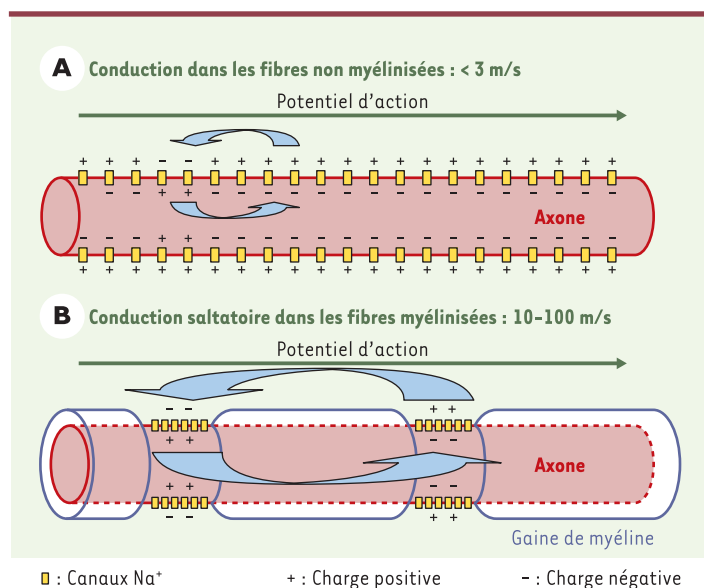
(Figure 1). Ainsi, l'isolement par segments de l'axone et la concentration des canaux  $\text{Na}^+$  au niveau des nœuds de Ranvier contribuent à une propagation rapide du potentiel d'action, par bonds d'un nœud à l'autre. Cette propagation, dite « saltatoire », équivaut sur un plan fonctionnel à augmenter le diamètre de la membrane axonale jusqu'à 100 fois. La gaine de myéline est formée par des cellules gliales myélinisantes qui s'enroulent autour de l'axone: cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique (SNP) et oligodendrocytes dans le système nerveux central (SNC).

Dans le SNP, l'architecture et la fonction des fibres myélinisées reposent sur l'établissement d'interactions cellulaires finement réglées, d'une part entre l'axone et les cellules gliales myélinisantes (interactions hétérotypiques axo-gliales) et, d'autre part, entre les membranes d'une même cellule gliale myélinisante (interactions autotypiques). Ces interactions résultent de la mise en place de différents types de contacts impliquant des protéines transmembranaires et d'adhérence, des protéines d'échafaudage et des éléments du cytosquelette. L'intégrité des fibres myélinisées dans le SNP nécessite également la mise en place et le maintien

d'interactions entre la cellule gliale myélinisante et la matrice extracellulaire. Les cellules de Schwann myélinisantes établissent notamment des interactions étroites avec la lame basale qui les entoure. L'importance fonctionnelle de toutes ces interactions autotypiques, axo-gliales ou cellule/matrice a été particulièrement soulignée ces dernières années par la production de souris dont les gènes codant pour certaines des protéines impliquées dans ces interactions ont été invalidés (Tableau 1). Certaines neuropathies périphériques ont par ailleurs été associées à la présence de mutations sur les gènes codant pour des protéines des contacts cellulaires (Tableau 1). Parmi ces neuropathies, les plus fréquemment représentées sont les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT), neuropathies sensorielles et motrices très hétérogènes dans lesquelles on distingue des formes démyélinisantes et des formes axonales.

### Cellules gliales myélinisantes et interactions autotypiques

La gaine de myéline peut être subdivisée en deux sous-domaines structurellement et biochimiquement distincts: la myéline compacte et la myéline non compacte.



**Figure 1. Conduction de l'influx nerveux dans les fibres myélinisées et non myélinisées.** Les potentiels d'action transmis le long des axones sont produits par un flux d'ions à travers des canaux  $\text{Na}^+$  dépendants du voltage, qui modifie la distribution des charges de part et d'autre de la membrane. **A.** Dans les fibres non myélinisées, les canaux  $\text{Na}^+$  sont répartis de façon uniforme dans la membrane axonale, et le potentiel d'action est transmis de façon continue le long de l'axone à une vitesse ne dépassant pas 3 m/s. **B.** Dans les fibres myélinisées, les canaux  $\text{Na}^+$  sont concentrés dans des régions discontinues de l'axone, appelées nœuds de Ranvier, permettant une propagation rapide, dite « saltatoire », du potentiel d'action par bonds d'un nœud à l'autre. Les nœuds de Ranvier sont séparés par une gaine de myéline isolante, formée par les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique, et par les oligodendrocytes dans le système nerveux central.

La myéline compacte est localisée dans les internœuds et correspond à des régions où la cellule gliale myélinisante est dépourvue de cytoplasme (Figure 2). Elle est essentiellement constituée de lipides (70%) et résulte de l'accolement des membranes adjacentes de la cellule de Schwann lors de son enroulement progressif autour de l'axone par un mécanisme impliquant la formation de tétramères d'une protéine transmembranaire, la protéine P0 (*myelin protein zero*) (Figure 3A) [1]. Cette protéine joue le rôle de molécule d'adhérence grâce à la capacité de son domaine extracellulaire de type « immunoglobuline » à établir des interactions homotypiques en *cis* et en *trans* [2]. La protéine P0 représente plus de 50% des protéines de la myéline périphérique. Deux autres protéines majeures de cette myéline sont la protéine MBP (*myelin basic protein*) et PMP22 (*peripheral myelin protein 22*), une protéine intégrale comportant quatre domaines transmembranaires (Figure 3A) [1].

La myéline non compacte correspond à des zones de la cellule gliale myélinisante où persiste du cytoplasme. C'est le cas des boucles dites paranodales, des incisures de Schmidt-Lanterman, des microvillosités nodales et des régions péri-axonale et ab-axonale (Figure 2). Les boucles paranodales sont formées par les bords latéraux de la gaine de myéline au niveau desquels chaque lamelle de myéline compacte s'ouvre en une boucle cytoplasmique. Les incisures de Schmidt-Lanterman sont des régions dans lesquelles les faces cytoplasmiques des membranes gliales ne sont pas adhérentes. Ces régions persistent lors de l'enroulement de la cellule gliale autour de l'axone, formant ainsi une voie cytoplasmique de diffusion qui suit un enroulement hélicoïdal et connecte la région péri-axonale de la cellule de Schwann à sa région ab-axonale [1]. Les microvillosités nodales constituent un prolongement de la cellule de Schwann recouvrant l'axone au niveau du nœud de Ranvier.

Dans les boucles paranodales, les incisures et les régions péri-axonale et ab-axonale, les membranes plasmiques des cellules de Schwann myélinisantes établissent des jonctions autotypiques « adhérentes » et « serrées » (Figure 2) [3, 4]. Les jonctions adhérentes contiennent, comme dans d'autres types cellulaires, une molécule d'adhérence dépendante du calcium, la  $\text{E}$ -cadhérine, ainsi que la  $\beta$ -caténine cytoplasmique qui connecte la  $\text{E}$ -cadhérine aux filaments d'actine (Figure 3B) [4]. Les jonctions serrées forment une barrière de perméabilité sélective et réduisent le mouvement des lipides et des protéines dans la membrane

plasmique, favorisant ainsi le maintien des régions membranaires spécialisées dans les cellules épithéliales et endothéliales. Il a été proposé que, dans les cellules gliales myélinisantes, ces jonctions entre les membranes adjacentes augmentent leur cohésion et séparent la membrane gliale non compacte de la membrane de la myéline compacte [5]. À l'heure actuelle, les protéines identifiées dans ces jonctions appartiennent à la famille des claudines, protéines membranaires intégrales à 4 domaines transmembranaires [6]. La claudine-1 est localisée dans les boucles paranodales et la région péri-axonale, et la claudine-5 dans les incisures (Figure 3B) [7]. Au niveau des boucles paranodales et des incisures se situent également des jonctions dites « communicantes » [3], formées par la fusion de deux hémicanaux (connexons), chaque connexon correspondant à un assemblage de 6 connexines [8]. Elles facilitent le passage d'ions et de petites molécules entre le cytoplasme ab-axonal et péri-axonal de la cellule de Schwann [9]. Deux membres de la famille des connexines, la connexine 32 (Cx32) et la

connexine 29 (Cx29), sont exprimés dans les cellules gliales myélinisantes (Figure 3B) [10, 11].

Des études génétiques récentes soulignent l'importance capitale des protéines PMP22, P0 et Cx32 dans le maintien de l'intégrité des fibres myélinisées périphériques (pour revue, voir [12]). Il apparaît en effet que les altérations du gène *PMP22* codant pour la protéine PMP22 constituent aujourd'hui la cause majeure des neuropathies démyélinisantes héréditaires (70% des cas) [13], le type de neuropathie et la sévérité dépendant du type d'altération génétique (délétion, duplication ou mutation du gène). Le deuxième type d'altérations génétiques le plus fréquemment retrouvé chez les patients atteints de CMT correspond à des mutations du gène *GJB1* codant pour la Cx32. On connaît aujourd'hui plus de 240 mutations différentes affectant à la fois les régions codantes et non codantes du gène. Par ailleurs, approximativement 80 mutations différentes du gène *MPZ*, codant pour la protéine P0, ont été identifiées, toutes associées à des neuropathies périphériques, mais avec des phénotypes variables.

De leur côté, les observations réalisées dans de nombreux modèles animaux confortent ce rôle pathogénique des muta-

Contactes cellulaires	Protéine/ Gène	Maladies associées chez l'homme	Phénotype des modèles murins	Réf.
Contactes autotypiques de la myéline compacte	PO/ <i>MPZ</i>	CMT1B DSS CH	KO/Tg : Neuropathies démyélinisantes similaires à CMT1B	[12, 13]
	PMP22/ <i>PMP22</i>	CMT1A DSS	Tg/Mut <i>Tr</i> et <i>Trj</i> : Neuropathies démyélinisantes progressives similaires à CMT1A	[12, 13]
Contactes autotypiques de la myéline non compacte	Cx32/ <i>GJB1</i>	CMT1X	KO: Neuropathie progressive avec signes de CMT1X	[12, 13]
	E-cadhérine	?	KO: Absence de jonctions adhérentes entre les boucles paranodales	[14]
Contactes cellule de Schwann/lame basale	L-périaxine/ <i>prx</i>	CMT4F DSS	KO: Myéline instable, neuropathie démyélinisante progressive	[17, 19]
	Dystroglycane- $\alpha$	Neuropathies périphériques induites par <i>Mycobacterium leprae</i> , CMD	KO: Déstabilisation de la myéline, des structures nodales et des canaux Na <sup>+</sup>	[20, 21]
	Laminine-2 chaîne $\alpha 2$ / <i>LAMA2</i>	Démyélinisation des nerfs périphériques moteurs, CMD	Mut <i>dy</i> : Démyélinisation des nerfs périphériques moteurs, dystrophie musculaire	[22]
Contactes axo-gliaux	Contactine/F3 Paranodine/Caspr	?	KO: Absence de jonctions paranodales, diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux	[25, 26]
	Caspr2 TAG-1	?	KO: Perturbation de la localisation des canaux K <sup>+</sup> dans les juxtapanarœuds	[30, 31]

**Tableau 1. Importance fonctionnelle des contacts cellulaires dans les fibres myélinisées du système nerveux périphérique.** CMT: maladie de Charcot-Marie-Tooth; DSS: neuropathie récessive de Dejerine-Sottas; CH: hypomyélinisation congénitale; CMD: dystrophie musculaire congénitale; KO: souris dont les gènes ont été invalidés; Tg: souris transgéniques; Mut: souris présentant des mutations spontanées; PMP22: *peripheral myelin protein 22*; PO: *myelin protein zero*; Cx: connexine; Caspr: *contactin-associated protein*; TAG-1: *transiently-expressed axonal glycoprotein 1*.

tions des protéines Cx32, PMP22 et P0 (pour revue, voir [13]). Des souris dont le gène codant pour la protéine Cx32 a été invalidé développent ainsi une neuropathie progressive avec des signes similaires à ceux d'une forme de CMT (CMT1X). Des souris dont le gène codant pour la protéine P0 a été invalidé présentent une hypomyélinisation sévère; en revanche, des souris transgéniques surexprimant la protéine P0 sont atteintes de neuropathies démyélinisantes. Enfin, les rats et les souris transgéniques surexprimant de façon modérée le gène *PMP22*, sous le contrôle de son propre promoteur, développent des signes cliniques

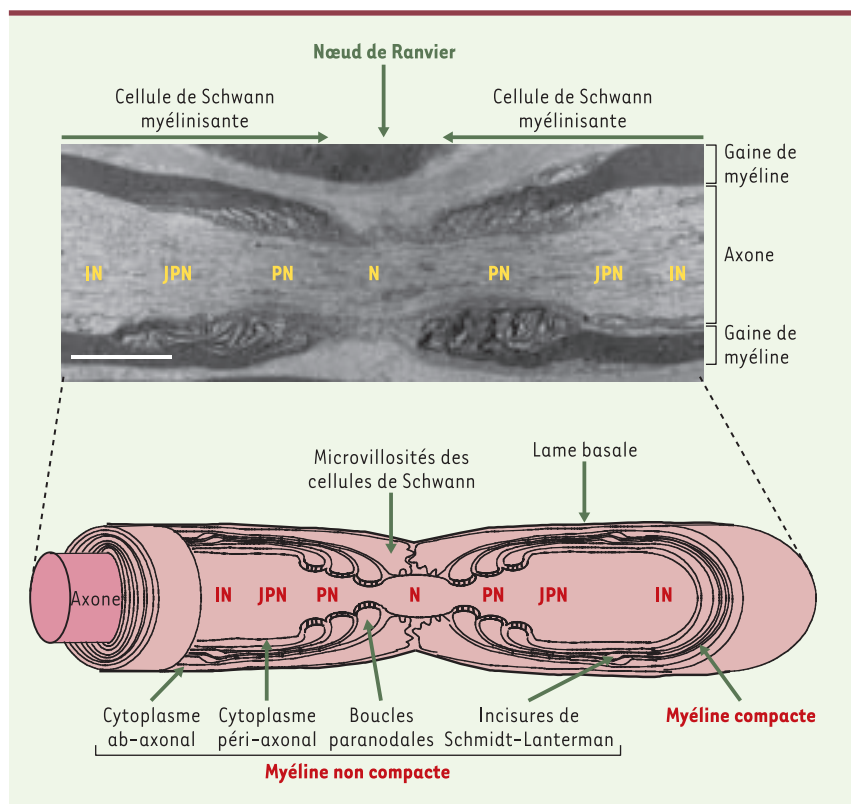
semblables à ceux présentés par les patients portant une copie supplémentaire du gène (CMT1A). Une forte surexpression du gène chez les mêmes animaux conduit à une démyélinisation quasi complète des nerfs périphériques.

Le rôle des protéines des jonctions adhérentes dans l'architecture des fibres myélinisées a été souligné par l'invalidation du gène codant pour la E-cadhérine chez la souris [14]. Chez ces souris, la myéline se forme correctement, mais les jonctions adhérentes sont absentes au niveau de la myéline non compacte, notamment entre les boucles paranodales.

### Connexion de la cellule de Schwann à sa lame basale

L'un des constituants majeurs de la lame basale entourant la cellule de Schwann myélinisante dans le SNP est la laminine-2, une protéine trimérique pour laquelle la cellule de Schwann possède plusieurs récepteurs, dont le dystroglycane (Figure 3C) [15]. Le dystroglycane est une molécule dimérique constituée d'une sous-unité  $\alpha$  (dystroglycane- $\alpha$  extracellulaire), qui s'associe avec la laminine-2, et d'une sous-unité  $\beta$  (dystroglycane- $\beta$ ) transmembranaire, qui est capable de former des complexes avec deux protéines cytoplasmiques de la cellule de Schwann, DRP2 (*dystrophin-related protein 2*) et la L-périaxine [16]. Les composants de ces complexes paraissent essentiels pour le maintien de l'intégrité de la gaine de myéline.

Les souris dont le gène codant pour la L-périaxine a été invalidé développent en effet une gaine de myéline normale, mais instable, ce phénomène conduisant à l'apparition progressive d'une neuropathie démyélinisante [17]. De leur côté, des mutations récessives du gène *prx*, codant pour la périaxine, ont été associées chez l'homme à deux types de neuropathies démyélinisantes héréditaires, une forme 4F de CMT et le syndrome récessif de Dejerine-Sottas (DSS) [18, 19]. Par ailleurs, les souris dont le gène codant pour le dystroglycane dans les cellules de Schwann a été invalidé montrent une désorganisation



**Figure 2.** Organisation ultrastructurale d'une fibre myélinisée du système nerveux périphérique.

La myéline se divise en deux sous-domaines structurellement et fonctionnellement distincts: la myéline compacte et la myéline non compacte. La myéline compacte est localisée dans les internœuds (IN) situés entre les nœuds de Ranvier, et résulte de l'accolement des membranes adjacentes de la cellule de Schwann lors de son enroulement progressif autour de l'axone. Dans ces régions, la myéline ne contient plus de cytoplasme. La myéline non compacte correspond, quant à elle, à des régions de la cellule de Schwann où persiste du cytoplasme. Ces régions correspondent aux boucles gliales paranodales, aux incisures de Schmidt-Lanterman, aux régions péri-axonale et ab-axonale et aux microvillosités. Au cours du développement, l'enroulement de la cellule de Schwann autour de l'axone conduit à la formation de trois types de contacts entre la cellule de Schwann et l'axone, qui définissent trois domaines anatomiquement et fonctionnellement distincts le long de l'axone: le nœud (N), le paranœud (PN) et le juxtaparanœud (JPN). Le nœud est recouvert par les microvillosités des cellules de Schwann. Au niveau des paranœuds, l'axollemme est étroitement associé aux boucles latérales des cellules gliales myélinisantes par des jonctions de type « septé ». Le juxtaparanœud correspond à une région intermédiaire entre le paranœud et l'internœud. Partie supérieure de la figure: photo en microscopie électronique d'un nœud de Ranvier d'une fibre myélinisée de nerf phrénique (échelle, 2  $\mu$ m).

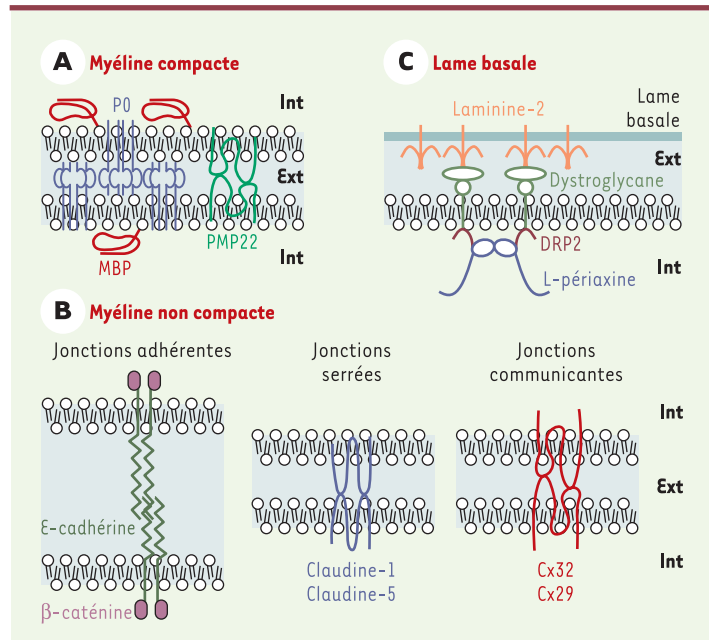
importante des microvillosités au niveau des nœuds de Ranvier, une diminution de la densité de canaux Na<sup>+</sup> et un repliement de la myéline [20]. Le dystroglycane- $\alpha$  semble également être le récepteur de *Mycobacterium leprae*, un pathogène intracellulaire des cellules de Schwann qui induit une neuropathie périphérique [21]. Enfin, des mutations du gène *LAMA2*, codant pour la chaîne  $\alpha 2$  de la laminine-2, sont responsables de formes classiques de dystrophie musculaire congénitale (CMD) associées à une démyélinisation des nerfs périphériques moteurs chez l'homme et chez la souris *dy* [22].

### Interactions axo-gliales

Au cours du développement, l'enroulement de la cellule de Schwann autour de l'axone conduit à la formation de trois types de contacts entre la cellule de Schwann et l'axone, qui définissent trois domaines anatomiquement et fonctionnellement distincts le long de l'axone: le nœud, le paranœud et le juxtaparanœud (Figure 2). Le nœud, caractérisé par sa forte concentration en canaux Na<sup>+</sup>, est recouvert par les microvillosités des cellules de Schwann dans le SNP. Au niveau des paranœuds, l'axo-lemme est étroitement associé aux boucles latérales des cellules gliales myélinisantes, enroulées autour de l'axone, par des jonctions de type «septé» qui ressemblent aux jonctions septées des invertébrés. Au niveau de ces jonctions, l'espace intercellulaire est étroit et régulièrement interrompu par des structures denses aux électrons (bandes transverses). Ces structures semblent fortement associées au cytosquelette glial et axonal. Le juxtaparanœud constitue une région intermédiaire entre le paranœud et l'internœud, où les membranes gliale et axonale sont moins étroitement associées. Ce domaine est caractérisé par son enrichissement en canaux K<sup>+</sup> de type *Shaker* (sous-unités Kv1.1, Kv1.2).

Les échafaudages moléculaires intercellulaires identifiés dans les paranœuds et les juxtaparanœuds mettent en évidence une grande conservation des protéines constitutives et de leur organisation (Figure 4A et B) (pour revue, voir [23]). Ils sont composés d'une protéine axonale transmembranaire de la famille neurexine IV-caspr (*contactin-associated protein*)-paranodine (NCP), associée en *cis* et en *trans* avec des molécules d'adhérence cellulaire de la superfamille des immunoglobulines (IgSF-CAM), et sont connectés au cytosquelette axonal par l'intermédiaire de protéines de la superfamille 4.1 (4.1B). Dans les juxtaparanœuds, le complexe intercellulaire est en outre associé aux canaux K<sup>+</sup>, probablement par l'intermédiaire d'une protéine cytoplasmique encore non identifiée.

Au niveau des nœuds, les canaux Na<sup>+</sup> font également partie de complexes axonaux multimoléculaires connectés au cytosquelette, comprenant plusieurs protéines extracellulaires, transmembranaires et intracellulaires (Figure 4C) (pour revue, voir [23]). Les principales molécules transmembranaires sont des protéines IgSF-CAM. Ces molécules et les

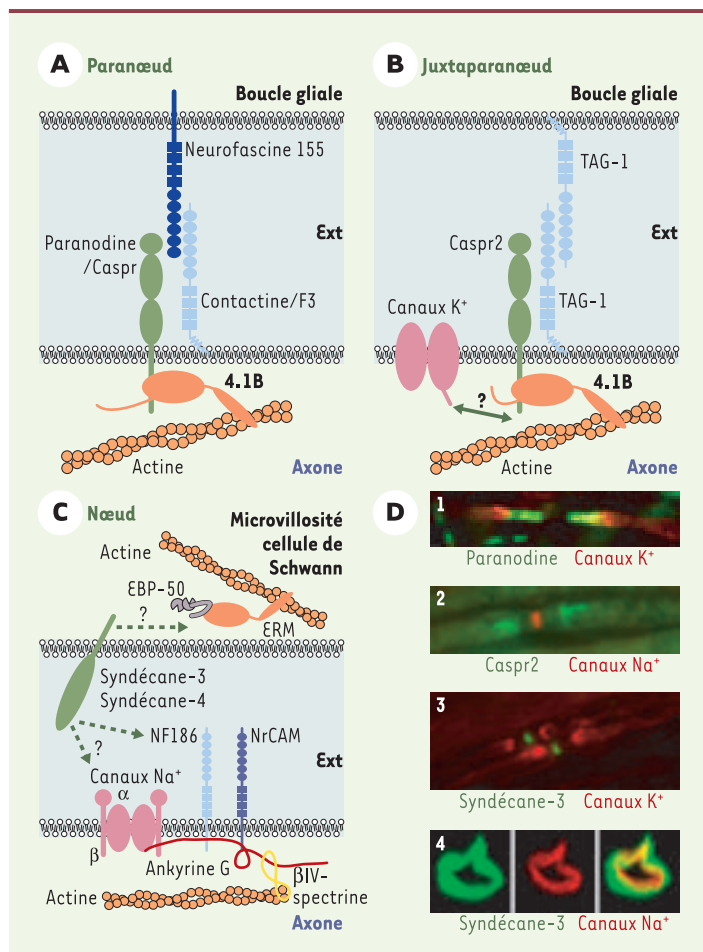


**Figure 3. Organisation moléculaire des interactions gliales autotypiques et de la connexion entre la cellule gliale et la lame basale, dans le système nerveux périphérique.** **A.** Protéines majeures de la myéline compacte. Les trois protéines majeures de la myéline compacte sont les protéines P0 (*myelin protein zero*), PMP22 (*peripheral myelin protein 22*) et MBP (*myelin basic protein*). La protéine P0 joue le rôle de molécule d'adhérence grâce à la capacité de son domaine extracellulaire de type « immunoglobuline » d'établir des interactions homotypiques en *cis* et en *trans*. **B.** Protéines impliquées dans les jonctions autotypiques de la myéline non compacte. Dans les boucles paranodales, les incisures de Schmidt-Lanterman et les régions péri-axonale et ab-axonale, les membranes plasmiques des cellules de Schwann myélinisantes établissent des jonctions autotypiques dites « adhérentes » et « serrées ». Dans les boucles paranodales et les incisures se situent également des jonctions dites « communicantes ». Les jonctions adhérentes contiennent une molécule d'adhérence dépendante du calcium, la  $\epsilon$ -cadhérine, ainsi que la  $\beta$ -caténine cytoplasmique qui connecte la  $\epsilon$ -cadhérine aux filaments d'actine. Les protéines identifiées dans les jonctions serrées sont des protéines membranaires intégrales, la claudine-1 et la claudine-5. Les jonctions communicantes se forment par la fusion de deux hémicanaux correspondant à un assemblage de 6 connexines identiques, la connexine 32 (Cx32) ou la connexine 29 (Cx29). **C.** Protéines impliquées dans la connexion entre la cellule de Schwann myélinisante et sa lame basale. La laminine-2 constitue l'un des composants majeurs de la lame basale. L'un de ses récepteurs sur la cellule de Schwann est le dystroglycane, capable de former des complexes avec deux protéines cytoplasmiques de la cellule de Schwann, DRP2 (*dystrophin-related protein 2*) et la L-périaxine. Int et Ext: intérieur et extérieur de la cellule de Schwann.

sous-unités  $\beta$  des canaux  $\text{Na}^+$  s'associent avec l'ankyrine G, elle-même associée à la  $\beta\text{IV}$ -spectrine, créant ainsi un lien avec le cytosquelette d'actine. L'enrichissement de toutes ces protéines au niveau du nœud requiert dans le SNP un contact direct entre l'axone et la cellule de Schwann. Cependant, les molécules gliales impliquées dans ce processus ne sont pas connues. Deux protéoglycanes héparane sulfate transmembranaires, le syndécane-3 et le syndécane-4, sont enrichis dans les microvillosités des cellules de Schwann [24]. Ce sont des molécules qui ont été impliquées dans l'adhérence entre les cellules ou entre les cellules et la matrice extracellulaire.

L'étude de modèles animaux murins, dont les gènes codant pour la para-

nodine/Caspr ou la contactine/F3 - les protéines axonales des familles NCP et IgSF-CAM, respectivement, présentes au niveau des paranœuds - ont été invalidés, montre que ces deux protéines sont essentielles pour la formation des jonctions de type « septé » [25, 26]. Une perturbation de ces jonctions a, par ailleurs, été observée chez d'autres souris mutantes [27-29]. Dans tous les cas, la disparition des jonctions paranodales résulte en une perturbation générale de l'organisation moléculaire des fibres myélinisées au



**Figure 4. Organisation moléculaire des interactions axo-gliales dans le système nerveux périphérique.** A. Complexe paranodal.

Le complexe intercellulaire majeur identifié dans les paranœuds est composé d'une glycoprotéine transmembranaire de la famille NCP (neurexine IV-caspr [contactin-associated protein]-paranodine), la paranodine/Caspr, associée en *cis* et en *trans* à deux protéines de la superfamille des immunoglobulines (IgSF-CAM), la contactine/F3 et l'isoforme de 155 kDa de la neurofascine, respectivement. Ce complexe est associé au cytosquelette d'actine axonal par l'intermédiaire de la protéine cytoplasmique 4.1B. B. Complexe juxtaparanodal. Le complexe intercellulaire majeur identifié au niveau des juxtaparanœuds présente une composition similaire à celui identifié dans les paranœuds: une glycoprotéine transmembranaire de la famille NCP, Caspr2, s'associe en *cis* et en *trans* avec une protéine IgSF-CAM, TAG-1 (transiently expressed axonal glycoprotein 1), qui est exprimée à la fois par la cellule gliale et le neurone; le complexe est connecté au cytosquelette d'actine axonal par l'intermédiaire de la protéine 4.1B. Le complexe serait également associé aux canaux  $\text{K}^+$  de type *Shaker* par l'intermédiaire d'une protéine intracellulaire encore non identifiée. C. Protéines enrichies au niveau du nœud. Dans la membrane axonale nodale, sont enrichis les canaux  $\text{Na}^+$  dépendants du voltage et des protéines de la superfamille des immunoglobulines (IgSF-CAM), NF186 (isoforme de 186 kDa de la neurofascine) et NrCAM (NgCAM-related cell adhesion molecule), connectées au cytosquelette d'actine par l'intermédiaire de l'ankyrine G et de la  $\beta\text{IV}$ -spectrine. Dans les microvillosités des cellules de Schwann, sont concentrées les

protéines ERM (ezrine, radixine, moésine) qui sont capables de s'associer avec l'actine et deux protéoglycanes héparane sulfate transmembranaires, le syndécane-3 et le syndécane-4. Ces derniers pourraient être impliqués dans les interactions avec les protéines enrichies de l'axone et, de plus, être connectés au cytosquelette d'actine glial en s'associant par leur région intracellulaire avec les protéines ERM. D. Exemples de localisation par immunofluorescence de protéines au niveau des jonctions axo-gliales des nœuds de Ranvier. Des anticorps capables de se fixer spécifiquement sur les protéines d'intérêt ont été appliqués sur des coupes (10  $\mu\text{m}$ ) de nerfs sciatiques de rat, puis leur fixation a été révélée par l'application d'un deuxième anticorps couplé à une molécule fluorescente. 1. Immunolocalisation de paranodine/Caspr dans les paranœuds (vert) et des canaux  $\text{K}^+$  dans les juxtaparanœuds (rouge). 2. Immunolocalisation de Caspr2 dans les juxtaparanœuds (vert) et des canaux  $\text{Na}^+$  dans le nœud (rouge). 3. Immunolocalisation du syndécane-3 dans les microvillosités des cellules de Schwann (vert) et des canaux  $\text{K}^+$  dans les juxtaparanœuds (rouge). 4. Immunolocalisation du syndécane-3 dans les microvillosités des cellules de Schwann (vert) et des canaux  $\text{Na}^+$  dans l'axone au niveau du nœud (rouge) (1-3: coupes longitudinales d'une fibre nerveuse; 4: coupe transversale d'une fibre nerveuse au niveau du nœud). Ext: espace intercellulaire; EBP-50: ERM-binding phosphoprotein 50 kDa.

niveau des nœuds de Ranvier, dont une délocalisation des canaux K<sup>+</sup> des juxtaparanœuds vers les paranœuds, la myéline compacte restant par ailleurs intacte. Ces altérations structurales paranodales se traduisent, sur le plan physiologique, par une diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux. Ces observations suggèrent que les jonctions paranodales sont essentielles pour la structure et la fonction des fibres myélinisées en jouant un rôle de séparation des protéines membranaires axonales du nœud de celles de l'internœud. Il a été proposé que ces jonctions puissent également assurer une fonction de barrière, ralentissant la diffusion des molécules dans l'espace intercellulaire de la région nodale vers l'internœud. L'étude de modèles animaux murins dont les gènes codant pour les protéines NCP et IgSF-CAM juxtaparanodales ont été invalidés - Caspr2 et TAG-1 (*transiently expressed axonal glycoprotein 1*), respectivement - a par ailleurs montré que ces protéines sont essentielles pour une localisation et une concentration correctes des canaux K<sup>+</sup> dans les juxtaparanœuds [30, 31]. Cette observation est intéressante sur le plan physiologique, dans la mesure où il a été proposé que les canaux K<sup>+</sup> juxtaparanodaux puissent participer au rétablissement rapide du potentiel de repos.

## Conclusions

Dans le système nerveux périphérique, les cellules de Schwann myélinisantes et les neurones échangent des signaux de survie et de différenciation tout au long du développement. Des signaux émis par l'axone dirigent la différenciation et la réorganisation de la cellule de Schwann qui, en retour, remodèle l'axone en une série de domaines polarisés différant dans leur structure, leur fonction et leur organisation moléculaire. Une telle situation laisse prédire que des altérations dans les cellules de Schwann myélinisantes vont presque invariablement affecter leur partenaire neuronal, et inversement.

L'observation de nombreux cas cliniques de neuropathies périphériques démyélinisantes renforce cette hypothèse: des altérations de la cellule de Schwann induisent une démyélinisation associée à une modification de la vitesse de conduction des nerfs, qui, finalement, conduit à une perte axonale. Dans ce contexte, il apparaît essentiel de comprendre les mécanismes normaux contrôlant les interactions des cellules gliales myélinisantes entre elles, avec les neurones, et avec la matrice extracellulaire. Des composants majeurs de ces interactions ont été identifiés ces dernières années. Certains des composants gliaux ont été impliqués dans des neuropathies périphériques démyélinisantes. Les conséquences sur l'axone et les interactions axo-gliales n'ont cependant pas été étudiées sur un plan moléculaire. Aucun composant neuronal impliqué dans les interactions axo-gliales n'a par ailleurs encore été associé à une neuropathie particulière. Des recherches dans ces différents domaines devraient permettre de mieux comprendre la physiopathologie des multiples neuropathies périphériques et, à terme, d'envisager des approches thérapeutiques efficaces. ♦

## SUMMARY

### Cellular contacts in myelinated fibers of the peripheral nervous system

Myelination allows the fast propagation of action potentials at a low energetic cost. It provides an insulating myelin sheath regularly interrupted at nodes of Ranvier where voltage-gated Na<sup>+</sup> channels are concentrated. In the peripheral nervous system, the normal function of myelinated fibers requires the formation of highly differentiated and organized contacts between the myelinating Schwann cells, the axons and the extracellular matrix. Some of the major molecular complexes that underlie these contacts have been identified. Compact myelin which forms the bulk of the myelin sheath results from the fusion of the Schwann cell membranes through the proteins P0, PMP22 and MBP. The basal lamina of myelinating Schwann cells contains laminin-2 which associates with the glial complex dystroglycan/DPR2/L-periaxin. Non compact myelin, found in paranodal loops, periaxonal and abaxonal regions, and Schmidt-Lanterman incisures, presents reflexive adherens junctions, tight junctions and gap junctions, which contain cadherins, claudins and connexins, respectively. Axo-glial contacts determine the formation of distinct domains on the axon, the node, the paranode, and the juxtaparanode. At the paranodes, the glial membrane is tightly attached to the axolemma by septate-like junctions. Paranodal and juxtaparanodal axoglial complexes comprise an axonal transmembrane protein of the NCP family associated in cis and in trans with cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily (IgSF-CAM). At nodes, axonal complexes are composed of Na<sup>+</sup> channels and IgSF-CAMs. Schwann cell microvilli, which loosely cover the node, contain ERM proteins and the proteoglycans syndecan-3 and -4. The fundamental role of the cellular contacts in the normal function of myelinated fibers has been supported by rodent models and the detection of genetic alterations in patients with peripheral demyelinating neuropathies such as Charcot-Marie-Tooth diseases. Understanding more precisely their molecular basis now appears essential as a requisite step to further examine their involvement in the pathogenesis of peripheral neuropathies in general. ♦

## RÉFÉRENCES

1. Arroyo EJ, Scherer SS. On the molecular architecture of myelinated fibers. *Histochem Cell Biol* 2000; 113: 1-18.
2. Filbin MT, Tennekoon GI. The role of complex carbohydrates in adhesion of the myelin protein, P0. *Neuron* 1991; 7: 845-55.
3. Tetzlaff W. Tight junction contact events and temporary gap junctions in the sciatic nerve fibres of the chicken during Wallerian degeneration and subsequent regeneration. *J Neurocytol* 1982; 11: 839-58.
4. Fannon AM, Sherman DL, Ilyina-Gragerova G, et al. Novel E-cadherin-mediated adhesion in peripheral nerve: Schwann cell architecture is stabilized by autotypic adherens junctions. *J Cell Biol* 1995; 129: 189-202.
5. Gow A, Southwood CM, Li JS, et al. CNS myelin and Sertoli cell tight junction strands are absent in *Osp/claudin-11* null mice. *Cell* 1999; 99: 649-59.
6. Tsukita S, Furuse M. Claudin-based barrier in simple and stratified cellular sheets. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14: 531-6.



7. Poliak S, Matlis S, Ullmer C, et al. Distinct claudins and associated PDZ proteins form different autotypic tight junctions in myelinating Schwann cells. *J Cell Biol* 2002; 159: 361-72.
8. Nicholson BJ. Gap junctions: from cell to molecule. *J Cell Sci* 2003; 116: 4479-81.
9. Balice-Gordon RJ, Bone LJ, Scherer SS. Functional gap junctions in the schwann cell myelin sheath. *J Cell Biol* 1998; 142: 1095-104.
10. Altevogt BM, Kleopa KA, Postma FR, et al. Connexin29 is uniquely distributed within myelinating glial cells of the central and peripheral nervous systems. *J Neurosci* 2002; 22: 6458-70.
11. Scherer SS, Deschenes SM, Xu YT, et al. Connexin32 is a myelin-related protein in the PNS and CNS. *J Neurosci* 1995; 15: 8281-94.
12. Suter U, Scherer SS. Disease mechanisms in inherited neuropathies. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 714-26.
13. Berger P, Young P, Suter U. Molecular cell biology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurogenetics* 2002; 4: 1-15.
14. Young P, Boussadia O, Berger P, et al. E-cadherin is required for the correct formation of autotypic adherens junctions of the outer mesaxon but not for the integrity of myelinated fibers of peripheral nerves. *Mol Cell Neurosci* 2002; 21: 341-51.
15. Yamada H, Denzer AJ, Hori H, et al. Dystroglycan is a dual receptor for agrin and laminin-2 in Schwann cell membrane. *J Biol Chem* 1996; 271: 23418-23.
16. Sherman DL, Fabrizi C, Gillespie CS, et al. Specific disruption of a Schwann cell dystrophin-related protein complex in a demyelinating neuropathy. *Neuron* 2001; 30: 677-87.
17. Gillespie CS, Sherman DL, Fleetwood-Walker SM, et al. Peripheral demyelination and neuropathic pain behavior in periaxin-deficient mice. *Neuron* 2000; 26: 523-31.
18. Boerkoel CF, Takashima H, Stankiewicz P, et al. Periaxin mutations cause recessive Dejerine-Sottas neuropathy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 325-33.
19. Guilbot A, Williams A, Ravise N, et al. A mutation in periaxin is responsible for CMT4F, an autosomal recessive form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 415-21.
20. Saito F, Moore SA, Barresi R, et al. Unique role of dystroglycan in peripheral nerve myelination, nodal structure, and sodium channel stabilization. *Neuron* 2003; 38: 747-58.
21. Rambukkana A. *Mycobacterium leprae*-induced demyelination: a model for early degeneration. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 511-8.
22. Matsumura K, Yamada H, Saito F, et al. Peripheral nerve involvement in merosin-deficient congenital muscular dystrophy and *dy* mouse. *Neuromusc. Disorders* 1997; 7: 7-12.
23. Salzer JL. Polarized domains of myelinated axons. *Neuron* 2003; 40: 297-318.
24. Goutebroze L, Carnaud M, Denisenko N, et al. Syndecan-3 and syndecan-4 are enriched in Schwann cell perinodal processes. *BMC Neurosci* 2003; 4: 29.
25. Bhat MA, Rios JC, Lu Y, et al. Axon-glia interactions and the domain organization of myelinated axons require neuexin IV/Caspr/Paranodin. *Neuron* 2001; 30: 369-83.
26. Boyle ME, Berglund EO, Murai KK, et al. Contactin orchestrates assembly of the septate-like junctions at the paranode in myelinated peripheral nerve. *Neuron* 2001; 30: 385-97.
27. Dupree JL, Girault JA, Popko B. Axo-glia interactions regulate the localization of axonal paranodal proteins. *J Cell Biol* 1999; 147: 1145-52.
28. Ishibashi T, Dupree JL, Ikenaka K, et al. A myelin galactolipid, sulfatide, is essential for maintenance of ion channels on myelinated axon but not essential for initial cluster formation. *J Neurosci* 2002; 22: 6507-14.
29. Poliak S, Gollan L, Salomon D, et al. Localization of Caspr2 in myelinated nerves depends on axon-glia interactions and the generation of barriers along the axon. *J Neurosci* 2001; 21: 7568-75.
30. Poliak S, Salomon D, Elhanany H, et al. Juxtaparanodal clustering of Shaker-like K<sup>+</sup> channels in myelinated axons depends on Caspr2 and TAG-1. *J Cell Biol* 2003; 162: 1149-60.
31. Traka M, Goutebroze L, Denisenko N, et al. Association of TAG-1 with Caspr2 is essential for the molecular organization of juxtaparanodal regions of myelinated fibers. *J Cell Biol* 2003; 162: 1161-72.

**TIRÉS À PART**

L. Goutebroze

Tout comme l'équilibre social commande le respect des différences individuelles, la mondialisation nécessite le maintien d'une diversité culturelle riche.

En diffusant des articles de qualité en français sur la recherche scientifique médicale, **Médecine/Sciences** contribue à la santé de la francophonie et du savoir.

Le ministère des Relations internationales est fier de soutenir financièrement **Médecine/Sciences** et félicite ses artisans pour leur précieux apport à la communication scientifique en français.

Québec   
Ministère des  
Relations  
internationales