

M/S : médecine sciences



Ins(1,4,5)P₃ : un messenger pour entendre
Ins(1,4,5)P₃ : a messenger for hearing

Roberto Bruzzone and Martine Cohen-Salmon

Volume 21, Number 6-7, juin–juillet 2005

Repliement des protéines

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/011187ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Bruzzone, R. & Cohen-Salmon, M. (2005). Ins(1,4,5)P₃ : un messenger pour entendre. *M/S : médecine sciences*, 21(6-7), 585–588.

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

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

Érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

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



L'objectif de l'étude clinique [4] réalisée chez les sujets porteurs de la mutation R53H, qui constituent donc un « modèle » humain de déficience en kallibréine, est de confirmer chez l'homme le rôle de cette enzyme dans la fonction artérielle, à la suite des observations faites chez la souris, et de décrire les conséquences vasculaires, rénales et hormonales d'un déficit congénital partiel en activité kallibréine. L'exploration de la fonction endothéliale a été réalisée de façon non invasive au niveau de l'artère brachiale, avec étude de la vasodilatation dépendante du flux survenant après levée de l'ischémie distale au poignet induite par un brassard gonflé pendant cinq minutes au-dessus de la pression systolique, et l'étude de la réponse indépendante à l'endothélium engendrée par la trinitrine sublinguale. Les mesures ont été réalisées dans deux conditions contrastées d'apport de sodium et de potassium (régimes riche en sodium et pauvre en potassium, et pauvre en sodium et riche en potassium) pour moduler la synthèse de kallibréine.

Les résultats montrent que la réponse vasodilatatrice endothélium-dépendante au flux ainsi que la réponse à la trinitrine, ne sont pas modifiés chez les sujets R53H hétérozygotes par rapport

aux sujets homozygotes R53R. En revanche, les sujets hétérozygotes présentent une augmentation permanente des forces de cisaillements (*shear stress*), associée avec une réduction paradoxale (car on attendrait, en réponse à cette anomalie une expansion luminale) du diamètre de l'artère brachiale, témoignant d'un dysfonctionnement endothélial chronique. Ces résultats confirment l'importance de la kallibréine dans la fonction artérielle chez l'homme, et mettent en évidence une nouvelle forme de dysfonctionnement artériel, affectant 5 à 7 % de la population. Les sujets étudiés étaient des hommes jeunes et normotendus. Ces anomalies artérielles pourraient cependant prédisposer à long terme au développement des maladies vasculaires dégénératives. En outre, les souris déficientes en kallibréine ont perdu, en raison de la disparition des kinines, une partie des mécanismes de cardioprotection mis en œuvre lors de l'ischémie myocardique expérimentale [5]. Les sujets R53H pourraient donc avoir un risque accru de cardiopathie ischémique et d'infarctus du myocarde, hypothèse à confirmer par des études cliniques complémentaires. Sur le plan rénal, les sujets R53H s'adaptent normalement

aux variations en sodium et en potassium des régimes. Ils ne présentent pas d'anomalies de la régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, ou des facteurs natriurétiques auriculaires. Ils présentent donc un déséquilibre permanent dans le rein entre l'activité du système rénine-angiotensine et celle du système kallibréine-kinine, dont les conséquences possibles à long terme restent à déterminer. ♦

Polymorphism of kallibréin gene and abnormalities of the endothelial function

RÉFÉRENCES

1. Meneton P, Bloch-Faure M, Hagege AA, et al. Cardiovascular abnormalities with normal blood pressure in tissue kallibréin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 : 2634-9.
2. Bergaya S, Meneton P, Bloch-Faure M, et al. Decreased flow-dependent dilation in carotid arteries of tissue kallibréin-knockout mice. *Circ Res* 2001; 88 : 593-9.
3. Slim R, Torremocha F, Moreau T, et al. Loss-of-function polymorphism of the human kallibréin gene with reduced urinary kallibréin activity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 : 968-76.
4. Azizi M, Boutouyrie P, Bissery A, et al. Arterial and renal consequences of partial genetic deficiency in tissue kallibréin activity in humans. *J Clin Invest* 2005; 115 : 780-7.
5. Griol-Charbidili V, Messadi-Laribi E, Bascands JL, et al. Role of tissue kallibréin in the cardioprotective effects of ischemic and pharmacological preconditioning in myocardial ischemia. *FASEB J* 2005 online.

NOUVELLE

Ins(1,4,5)P₃ : un messager pour entendre

Roberto Bruzzone, Martine Cohen-Salmon

> Depuis la découverte de l'implication du gène codant pour la connexine 32 (Cx32) dans la forme liée au chromosome X de la maladie de Charcot Marie-Tooth, il y a 10 ans de cela, la liste des gènes codant pour des connexines impliquées dans diverses maladies héréditaires n'a cessé de grandir. Cependant, les mécanismes

physiopathologiques en jeu ne sont que partiellement connus [1].

Les obstacles dans ce domaine tiennent à la nature même des canaux formés par l'assemblage des connexines (→), les

R. Bruzzone : Département de Neurosciences, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.

M. Cohen-Salmon : Département de Neurosciences et Unité de Génétique des déficits sensoriels, Inserm U.587, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.
bruzzone@pasteur.fr
mcs@pasteur.fr

(→) m/s
 2001, n° 2,
 p. 244

jonctions intercellulaires de type *gap*. Ces canaux permettent l'échange passif, entre deux cellules adjacentes, d'ions et de petites molécules (d'une taille inférieure à 1 kDa, cette taille pouvant varier selon l'identité de la connexine). Une jonction *gap* est formée par l'association de deux hémicanaux, les connexons, portés chacun par la membrane plasmique de deux cellules

adjacentes. Chaque connexon résulte de l'assemblage non covalent de six connexines, identiques ou non. Ces canaux se regroupent dans la membrane pour former des plaques jonctionnelles [2]. Chez les vertébrés, plus de 20 gènes codent pour les connexines. Chacun d'entre eux a un profil d'expression propre. Les connexines possèdent quant à elles un code de compatibilité leur permettant de s'associer de façon sélective avec d'autres membres, ce qui confère au canal (homomérique ou hétéromérique) une spécificité de taille d'ouverture et une sélectivité ionique. Ainsi, l'expression de plusieurs connexines dans un même tissu permet la formation de plusieurs types de canaux, dont les propriétés sont différentes [2, 3]. Il faut également souligner le caractère extrêmement dynamique de ces canaux, dont le renouvellement dans la membrane est rapide avec, selon les tissus, des demi-vies de l'ordre de 1 à 4 heures.

Bien que la majorité des mutations pathologiques des gènes codant pour les connexines entraîne une perte de fonction, c'est-à-dire une perte de couplage intercellulaire, on ne sait pas précisément ce que les cellules échangent au travers des jonctions *gap* : ions, métabolites, messagers secondaires ? La découverte de mutations non associées à une perte de fonctionnalité a fortement renforcé la piste des seconds messagers : dans un article récent, M. Beltramello *et al.* [4] incriminent ainsi l'inositol triphosphate, $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$, dans l'une des maladies héréditaires humaines les plus fréquentes, la surdité autosomique récessive DFNB1, due à un défaut en connexine 26 (Cx26).

Il existe un grand nombre de gènes impliqués dans des formes héréditaires de surdité (→).

(→) m/s
2004, n° 3,
p. 311

Malgré cette hétérogénéité génétique, des mutations dans le gène codant pour la Cx26 sont responsables de plus de la moitié des cas de surdité, et ce dans la plupart des populations étudiées [5]. Deux autres gènes, codant pour Cx30 et Cx31, sont également impliqués dans des formes de surdité neurosensorielle plus rares (Tableau 1).

Si les connexines Cx26 et Cx30 sont localisées dans la cochlée – organe de l'audition – [6], la composition précise des jonctions *gap* dans cet organe n'est pas précisément connue (canaux homotypiques de Cx30 ou Cx26, connexons mixtes composés des deux connexines ?). Les plaques jonctionnelles formées par ces deux molécules, particulièrement larges, définissent deux réseaux cellulaires indépendants : un réseau épithélial, qui comprend les cellules de support des cellules sensorielles et leurs cellules adjacentes, et un réseau conjonctif, composé des fibrocytes et des couches cellulaires intermédiaire et basale de la strie vasculaire (Figure 1).

Cette répartition suggère que les jonctions *gap* joueraient un rôle clé dans l'homéostasie ionique, en participant notamment à l'évacuation rapide des ions potassiques lors de la transduction auditive.

Dans la cochlée, la surface des cellules de l'organe de Corti (épithélium sensoriel auditif) est en contact avec l'endolymphe, un liquide extracellulaire très particulier, concentré en potassium et pauvre en sodium (Figure 1). En revanche, les corps cellulaires de cet épithélium baignent dans la périlymphe, qui possède les concentrations ioniques classiques d'un milieu extracellulaire, riche en sodium et pauvre en potassium. Un autre élément clé de la transduction auditive est le potentiel électrique transépithélial, très élevé entre les compartiments périlymphatique et endolymphatique. Ce potentiel endocochléaire est essentiel, car il permet l'influx de potassium dans les cellules sensorielles lors d'une stimulation sonore, et donc leur dépolarisation. Le potassium est ensuite

Gène	Surdité isolée récessive	Surdité isolée dominante	Surdité syndromique dominante
CX26 (GJB2)	DFNB1 : prélinguale, moyenne à profonde	DFNA3 : prélinguale, sévère à profonde	Profonde, associée à une kératodermie diffuse Moderée, associée à une kératodermie mutilante (syndrome de Vohwinkel) Profonde, associée à une kératodermie palmoplantaire Sévère, associée à une kératodermie et à une ichthyose (syndrome KID) Sévère, associée au syndrome de Bart-Pumphrey
CX26/CX30 (GJB2/GJB6)	DFNB1 : prélinguale, sévère à profonde		
CX30 (GJB6)		DFNA3' : apparition tardive profonde	Modérée, associée à une kératodermie et à une ichthyose (syndrome KID)
CX31 (GJB3)	Apparition tardive*	Apparition tardive*	Moyenne, associée à une neuropathie
CX43 (GJA1)			Conductive, associée à une dysplasie occulo-dento-digitale (ODDD)

*mutations à pénétrance incomplète.

Tableau 1. Connexines et surdités.

sécrété par les cellules sensorielles dans les espaces intercellulaires de l'organe de Corti, et en partie capté par les cellules de support [7]. Le réseau épithélial de jonctions *gap* permettrait d'évacuer l'excès de potassium s'accumulant autour des cellules sensorielles en conséquence d'une stimulation auditive, et éviterait à ces dernières de subir une dépolarisation prolongée et toxique. L'inactivation, chez la souris, du gène codant pour la Cx26 dans le réseau épithélial cochléaire confirme cette hypothèse [8] : chez ces animaux, l'organe de Corti se développe normalement, mais dégénère au moment de la mise en place de l'audition, lorsque le potentiel endocochléaire a atteint sa valeur adulte (environ + 80 mV). Ici, la dégénérescence cellulaire serait donc directement liée à l'activité auditive, et notamment au flux de potassium dans l'organe de Corti. Reste à expliquer pourquoi la Cx30, colocalisée avec la Cx26, ne semble pas capable de compenser l'absence de Cx26, puisque toutes les jonctions *gap* sont perméables au potassium [3, 9]. Cette absence de complémentarité fonctionnelle est la signature des maladies liées aux connexines [1] : à chaque connexine correspond une perméabilité différente aux ions et aux messagers secondaires [10-12], ainsi qu'une sélectivité de taille et, par conséquent, une fonction physiologique donnée [2, 3]. C'est donc la combinaison de connexines, et non la quantité de communication intercellulaire, qui prévaut. En attestent les expériences de remplacement d'une connexine par une autre réalisées chez la souris [1]. Dans ce contexte, les mutations pathologiques modifiant de façon subtile la fonction des connexines sont des outils de choix pour comprendre le rôle exact de ces molécules. La mutation V84L du gène *CX26* (*GJB2*) est responsable d'une surdité DFNB1, mais n'empêche pas la formation d'un canal fonctionnel [13]. M. Beltramello *et al.* ont donc émis l'hypothèse d'une perméabilité modifiée de ce canal : leur étude démontre que les canaux V84L ont une perméabilité réduite à l'Ins(1,4,5)P₃, le messenger secondaire permettant la libération de calcium des stocks intra-

cellulaires [4]. Ainsi, dans des paires de cellules HeLa transfectées, les canaux formés par les Cx26 native ou mutée V84L ont des conductances unitaires et une probabilité d'ouverture identiques. De plus, la perméabilité de ces canaux au jaune Lucifer, un traceur fluorescent couramment utilisé pour mettre en évidence les couplages intercellulaires, est également comparable. En revanche, on observe une très nette différence de comportement des canaux V84L lors de l'injection d'Ins(1,4,5)P₃ dans des cellules couplées : la cinétique et l'amplitude des changements de concentration du Ca²⁺ cytosolique sont alors considérablement modifiées, et la perméabilité à l'Ins(1,4,5)P₃ est pratiquement abolie. La mutation V84L semble donc modifier la structure du canal, réduisant le passage d'Ins(1,4,5)P₃ sans compromettre le passage des ions. La même étude rapporte également que la perméabilité des canaux Cx30 à l'Ins(1,4,5)P₃ est beaucoup plus faible que celle des canaux Cx26 : la Cx30 ne serait donc pas capable de remplacer la Cx26.

M. Beltramello *et al.* proposent donc que la présence de la forme V84L de la Cx26 réduit la perméabilité de l'Ins(1,4,5)P₃ dans l'organe de Corti [4]. Cet effet peut-il être responsable de surdité ? Afin d'ébaucher une réponse à cette question cruciale, M. Beltramello *et al.* ont utilisé des cultures organotypiques d'organe de Corti de rat pour étudier la diffusion d'Ins(1,4,5)P₃. Leur étude montre que la diffusion, au travers des jonctions *gap*, d'Ins(1,4,5)P₃ injecté dans une cellule de support induit la propagation de vagues calciques, également dépendantes de la voie purinergique activée par la sécrétion d'ATP dans le milieu extracellulaire [4]. Des études précédentes avaient montré qu'une élévation de la concentration de Ca²⁺ cytosolique dans les cellules de support active un flux sortant de potassium et de chlore dans l'endolymphe [14]. Les résultats de M. Beltramello *et al.* suggèrent que la présence de jonctions *gap* V84L Cx26 modifierait l'homéostasie potassique de l'endolymphe (Figure 2).

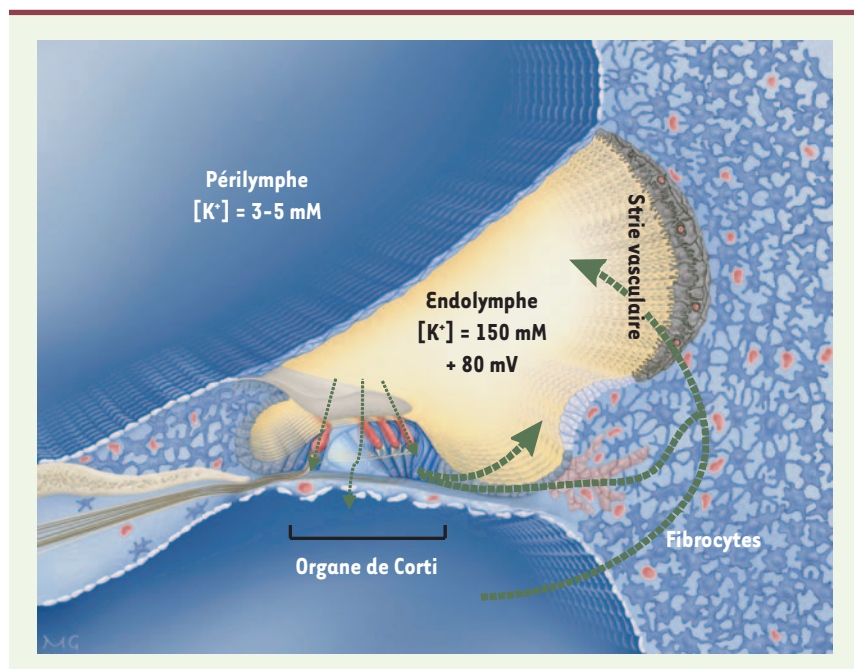


Figure 1. Section transversale du canal cochléaire. L'endolymphe est en jaune, la périlymphe en bleu. La transduction sensorielle repose sur un courant potassique dans les cellules sensorielles (en rouge). Le potassium est ensuite sécrété par ces cellules, puis recyclé. Les hypothèses de voies de recyclage sont indiquées par des flèches en pointillé.

