

M/S : médecine sciences



L'opsine en liberté, une des causes de l'amaurose congénitale de Leber

Spontaneous activity of opsin, one of the causes of Leber congenital amaurosis

Simone Gilgenkrantz

Volume 20, Number 3, mars 2004

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/007845ar>

[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

Gilgenkrantz, S. (2004). L'opsine en liberté, une des causes de l'amaurose congénitale de Leber. *M/S : médecine sciences*, 20(3), 274–277.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2004

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/>

comme modèles pour comprendre la mise en place des caractères spécifiques des chordés. Les ressemblances les plus importantes entre les hémichordés et les chordés sont l'existence de fentes branchiales, une stomochorde (assimilée à la notochorde des chordés), et une extension postonale (assimilée à la queue). Leur système nerveux (sans cerveau) est composé d'un réseau de nerfs basi-épithéliaux autour du corps concentré dans deux chordes nerveuses, l'une ventrale et l'autre dorsale, qui ont été proposées par différents auteurs comme étant toutes les deux des homologues de la chorde nerveuse dorsale des chordés (Figure 1).

Les résultats de C.J. Lowe montrent une distribution antéro-postérieure similaire des profils d'expression des vingt-deux gènes utilisés entre *Saccoglossus* et les vertébrés. Mais le résultat le plus surprenant de ce travail n'est pas la distribution antéro-postérieure des gènes étudiés, mais leur distribution dorso-ventrale. En effet, l'expression des gènes étudiés n'est pas concentrée dans la chorde dorsale ou dans la chorde ventrale de *Saccoglossus*, mais elle se situe au contraire dans plusieurs domaines qui entourent le corps de l'animal, dans

le tissu épidermique. Le parallélisme antéro-postérieur des domaines d'expression entre les insectes, les vertébrés, et *Saccoglossus*, conforte l'hypothèse selon laquelle le rôle de ces gènes dans le contrôle antéro-postérieur du développement du système nerveux est antérieur à la divergence insectes-vertébrés. En ce qui concerne la condensation ventrale ou dorsale du système nerveux, deux possibilités évolutives existent. Elle a pu se produire indépendamment au cours de l'évolution chez les protostomiens et les deutérostomiens respectivement à partir d'un ancêtre possédant un système nerveux diffus; autre possibilité, l'ancêtre des animaux protostomiens et deutérostomiens possédait un système nerveux concentré ventralement, qui a été inversé chez les deutérostomiens, et qui a été perdu secondairement chez les hémichordés [4]. C.J. Lowe *et al.* préfèrent la première hypothèse et s'interrogent plus sur le mécanisme de la concentration du système nerveux que sur celui de l'inversion de l'axe dorsoventral. Les auteurs se fondent entre autres considérations sur le fait que les phylums placés à la base des animaux bilatériens (les cnidaires et les cténophores) possèdent un système nerveux diffus, et aussi sur le

fait que d'autres groupes d'animaux bilatériens (dont la position phylogénétique est controversée) comme les chaetognates, possèdent eux aussi des systèmes nerveux diffus.

De nombreuses questions restent encore non élucidées concernant l'histoire évolutive du système nerveux des animaux. Cependant, le travail de C.J. Lowe *et al.* montrant un système nerveux diffus et «à fleur de peau» chez les hémichordés, enrichit le débat concernant l'évolution du système nerveux et montre l'utilité des modèles «non classiques» pour les études de biologie évolutive et comparée. Nous attendons donc avec impatience de nouvelles données qui éclairciront quelques-unes de nos questions sur ce vieux sujet qui a été aujourd'hui fortement ravivé. ♦

Thinking with a sensitive skin

RÉFÉRENCES

1. Arendt D, Nubler-Jung K. Inversion of dorsoventral axis? *Nature* 1994; 371: 26.
2. Brusca RC, Brusca GJ. *Invertebrates*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer, 2003.
3. Lowe CJ, Wu M, Salic A, *et al.* Anteroposterior patterning in hemichordates and the origins of the chordate nervous system. *Cell* 2003; 113: 853-65.
4. Holland ND. Early central nervous system evolution: an era of skin brains? *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 617-27.

NOUVELLE

L'opsine en liberté, une des causes de l'amaurose congénitale de Leber

Simone Gilgenkrantz

9, rue basse,
54330 Clérey-sur-Brenon,
France.
s.gilgenkrantz@chu-nancy.fr

> Décrite en 1869 par Theodor Leber, l'amaurose congénitale (LCA) est une entité clinique caractérisée par un déficit visuel, diagnostiqué à la naissance ou dans les premiers mois de la vie, et transmis, dans la quasi-totalité des cas,

de façon récessive autosomique. Elle représente au moins 5% des dystrophies rétiniennes et constitue l'une des principales causes de cécité chez l'enfant [1]. L'extinction de l'électrorétinogramme atteste de l'atteinte des deux types de

récepteurs: cônes et bâtonnets. Elle peut accompagner des désordres systémiques (syndromes de Joubert, de Lhermitte-Duclos, de Refsum, et de Zellweger, entre autres). Dans sa forme non syndromique, la LCA regroupe un

ensemble de dystrophies rétiniennes dont l'origine génétique est très hétérogène et dont la classification est encore incomplète. Des locus - 14q24 pour LCA3

et 6q11-q16 pour LCA5 - ont été trouvés mais pas les gènes correspondants. Des mutations attestent l'implication de six gènes (Tableau 1), mais elles ne sont

répétitions tétratricopeptides (TPR) existant dans les protéines chaperons, suggérant qu'elle pourrait être impliquée dans le transport et le repliement des protéines de la rétine.

- CRB1 est l'homologue humain de la protéine Crumbs de la drosophile qui, en interaction avec Par-6, est essentielle à la morphogenèse des photorécepteurs. Elle est nécessaire à la biogenèse de la *zonula adherens*, une structure circulaire encerclant l'apex des cellules épithéliales.

- CRX est un facteur de transcription à homéoboîte indispensable à la différenciation et à la maintenance des photorécepteurs ainsi qu'au déroulement de la cascade de phototransduction dans les cônes et les bâtonnets.

- GUCY2D, une guanylate cyclase, est une protéine membranaire située surtout dans les segments externes des cônes. Découverte par une équipe française [3], elle intervient dans la restauration de la cascade de phototransduction: les taux de GMPc sont restaurés par conversion de GPT en GMPc sous l'action de la

(→) m/s
1997, n° 4,
p. 581

- RPGRIP1 interagit avec RPGR (*retinitis pigmentosa GTPase regulator*) qui est impliqué dans RP3, une rétinite pigmentaire liée à l'X. Il pourrait ancrer RPGR au cil axonémal, à la jonction entre les segments internes et externes, ce qui aurait pour effet de faciliter le transport des protéines au cours de la phototransduction.

- RPE65 joue un rôle crucial dans le métabolisme de la vitamine A. La régénération du pigment visuel s'effectue dans le RPE et nécessite l'isomérisation du rétinol tout-*trans* en rétinol 11-*cis* [4]. En l'absence de RPE65, le processus d'isomérisation est bloqué, ce qui entraîne une accumulation des rétinoïdes dans le RPE. On aurait donc pu penser que cette accumulation était à l'origine de la mort des photorécepteurs. Il n'en est rien. Une étude récente vient d'élucider les mécanismes physiopathologiques très particuliers et inattendus qui se produisent dans la LCA de type 2, avec déficience en RPE65 [5].

Gènes	Locus	Région codante (aa)	Exons	Type de LCA
<i>AILP1</i>	17p13.1	384	6	LCA4
<i>CRB1</i>	1q31.3	1.406	12	
<i>CRX</i>	19q13.3	299	3	
<i>GUCY2D</i>	17p13.1	1.051	20	
<i>RPGRIP1</i>	14q11	1.259	24	LCA6
<i>RPE65</i>	1p31	533	10-15	LCA2

Tableau 1. Localisation et nombre d'exons des gènes impliqués dans les LCA, avec classification de quelques types. aa: acides aminés.

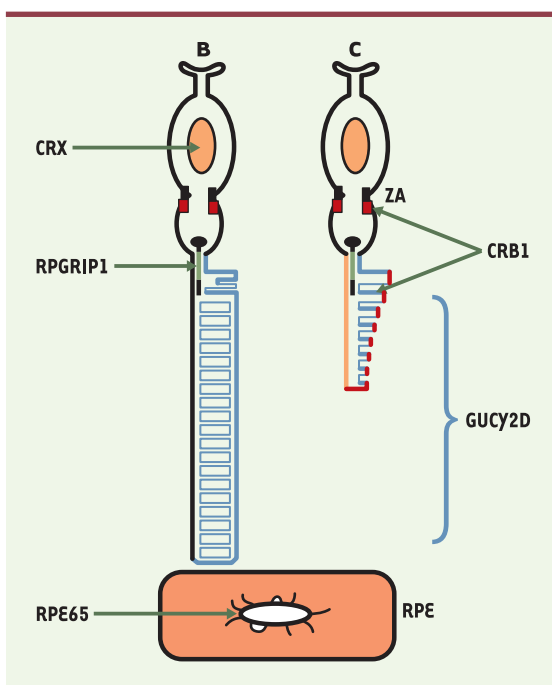


Figure 1. Schéma des photoneurones avec les localisations sub-cellulaires des protéines codées par les gènes LCA (couleurs correspondant aux localisations) (B: bâtonnets, et C: cônes). CRX (orange): facteur de transcription à localisation nucléaire. CRB1 (rouge): situé dans la *zonula adherens* (ZA) des segments internes des cônes et des bâtonnets et dans la membrane plasmique du segment externe des cônes. GUCY2D (bleu): plus abondant dans la région marginale du segment externe des cônes. RPGRIP1 (vert): segment externe des bâtonnets. RPE65 (noir): membranes microsomaux dérivées du réticulum endoplasmique du RPE (d'après [2]).

impliquées que dans 50% des LCA observées en clinique [2].

Gènes et produits de gènes impliqués dans la LCA

Les six gènes impliqués dans les LCA - qui interviennent aussi dans d'autres dystrophies rétiniennes, à l'exception de RPGRIP1 - sont exprimés exclusivement ou principalement dans les photorécepteurs ou l'épithélium pigmentaire de la rétine (RPE). La localisation sub-cellulaire des protéines codées par ces gènes est un préalable pour comprendre leur rôle dans la différenciation et le fonctionnement des photorécepteurs et/ou dans la cascade des mécanismes de phototransduction (Figure 1).

- La protéine AILP1 (*aryl hydrocarbon receptor-interactive protein-like 1*), membre de la famille des protéines liant FK-506, contient des

On savait qu'il existait, pour cette forme de LCA, un modèle canin spontané chez des Briards atteints de cécité nocturne, tous porteurs de la même délétion de 4pb dans le gène *RPE65*, ce qui suggère un effet fondateur [6]. Il existe aussi un modèle murin transgénique, avec invalidation du gène *Rpe65* et dégénérescence rétinienne progressive. C'est à partir de ces souris *Rpe65*^{-/-} que des chercheurs ont découvert et analysé le trouble fonctionnel entraînant la dégénérescence des photoneurones.

Auparavant, il est utile de rappeler les grandes lignes de la transduction du signal lumineux.

Phototransduction avec et sans RPE65

À l'état normal, l'apoprotéine opsine et le rétinol 11-*cis* (11c), un dérivé de la vitamine A, se lient pour former la rhodopsine (Rho). Le rétinol 11-*cis* agit comme agoniste inverse et l'activité intrinsèque de l'apoprotéine se trouve donc réduite. En présence de lumière, le rétinol 11-*cis* se photo-isomérise en rétinol tout-*trans* (at), ce qui conduit à l'activation de la rhodopsine. L'absorption du photon par la rhodopsine active une protéine G, la transducine (Td) entraînant le processus de phototransduction avec signal électrophysiologique passant à travers la membrane des cellules photoréceptrices. En présence de RPE65, le rétinol tout-*trans* est réisomérisé en rétinol 11-*cis* qui est réincorporé à l'opsine pour reconstituer la rhodopsine. Mais, dans le cas de LCA2, en l'absence de RPE65, l'opsine continue à activer la transduction, et les photorécepteurs, soumis à une activité faible, mais continue, sont détruits, qu'ils soient ou non exposés à la lumière (Figure 2).

Chez la souris *Rpe65*^{-/-}, qui est un modèle pour LCA2, les résultats obtenus confirment tous l'hypothèse de l'effet destructeur de l'activité permanente de l'opsine.

- Par rapport à des souris témoins, l'amplitude et la sensibilité de la réponse à la lumière des bâtonnets des souris *Rpe65*^{-/-} sont diminuées. Les canaux dépendant du

GMPc ont conservé une fonction normale.

- Comme l'atteste l'examen des coupes histologiques de rétine, la suppression de la transducine protège les souris *Rpe65*^{-/-} de la dégénérescence rétinienne: les doubles mutants *Rpe65*^{-/-}/*Gnat*^{-/-} ont un épithélium indemne, identique à celui des souris témoins.
- La dégénérescence est indépendante

de l'exposition à la lumière: à 28 semaines de vie, la diminution de la couche nucléaire externe, chez des souris *Rpe65*^{-/-} élevées dans l'obscurité, est identique à celle observée chez des souris *Rpe65*^{-/-} élevées au jour.

- Actuellement, on ignore encore si ce sont les quantités très diminuées de

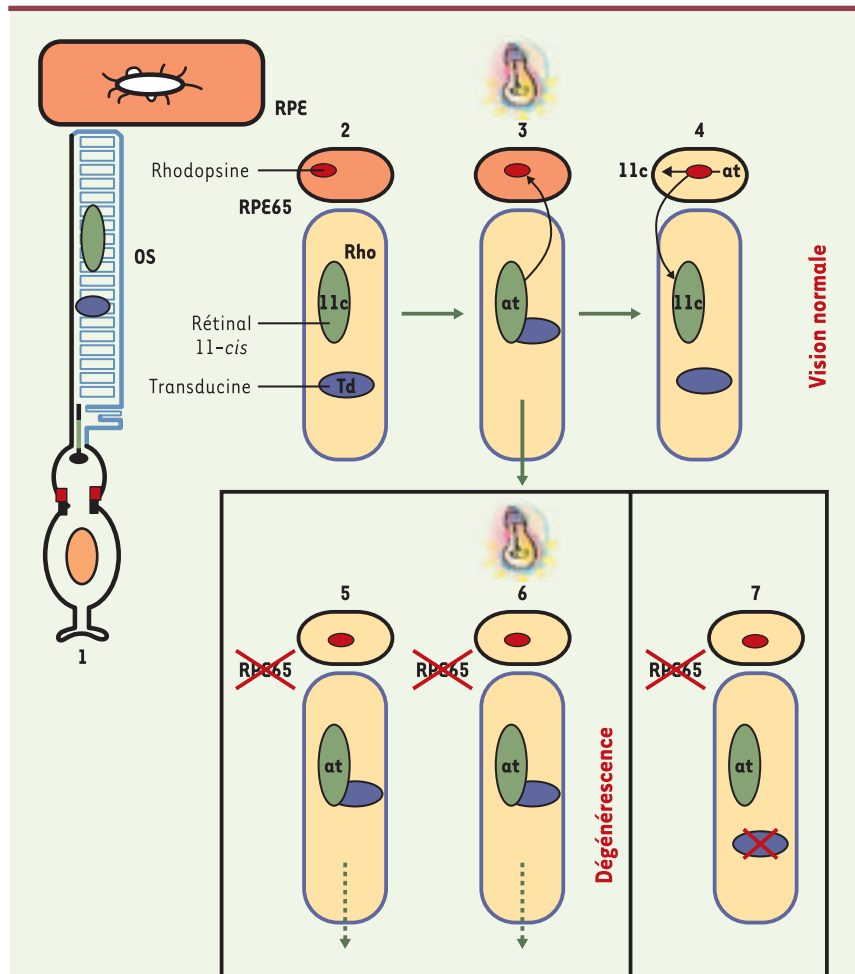


Figure 2. Fonctionnement des photorécepteurs. (1) Le segment externe des photorécepteurs (OS) reçoit la lumière. RPE: réticulum endoplasmique. (2) La rhodopsine (Rho) des bâtonnets est obtenue par la liaison d'une molécule d'opsine avec une molécule de rétinol 11-*cis* (vert-11c), mais en l'absence de lumière, la rhodopsine n'active pas la protéine G transducine (bleu-Td). (3) Sous l'action de la lumière, la transformation du rétinol 11-*cis* en tout-*trans* (at: all-*trans*) induit l'association de la rhodopsine avec la transducine et la cascade de la phototransduction. Le chromophore est transporté dans l'épithélium rétinien. (4) En présence de RPE65, le rétinol tout-*trans* est réisomérisé en 11-*cis* et réincorporé dans l'opsine pour reconstituer la rhodopsine. (5) En l'absence de RPE65, l'opsine n'est pas liée et active faiblement mais continuellement la transduction. (6) Les photorécepteurs meurent, qu'ils soient ou non exposés à la lumière (chez la souris *Rpe65*^{-/-}, et chez l'homme dans la LCA). (7) La suppression du gène codant pour la transducine empêche la dégénérescence des photorécepteurs (chez les souris *Rpe65*^{-/-}/*Gnat*^{-/-}, doublement invalidées) (d'après [7]).



calcium dans le segment externe qui ont le pouvoir d'induire l'apoptose.

Le rôle pathogène de l'opsine non liée

Ainsi, les photorécepteurs des souris *Rpe65*^{-/-} sont soumis à un phénomène ambigu: du fait de la très faible quantité de rhodopsine, ils sont protégés contre les fortes expositions de lumière, mais l'activité de l'opsine, correspondant à une exposition faible en permanence, entraîne une dégénérescence irréversible. Le phénomène est d'autant plus intéressant que les souris *Rpe65*^{-/-} sont aussi un modèle pour la carence en vitamine A dans laquelle les bâtonnets, pri-

vés de rétinale mais contenant de l'opsine, subissent aussi une dégénérescence.

C'est la première fois qu'un tel mécanisme physiopathologique est démontré en pathologie humaine: en l'absence de mutation, un trouble fonctionnel d'un récepteur couplé à une protéine G est capable de produire des lésions. Il sera intéressant de rechercher si d'autres récepteurs couplés à des protéines G peuvent également être à l'origine de maladies humaines. ♦

Spontaneous activity of opsin, one of the causes of Leber congenital amaurosis

RÉFÉRENCES

1. Kaplan J, Rozet J, Gerber S, et al. Des gènes pour les dystrophies rétiniennes des enfants. *Med Sci (Paris)* 1995; 11: 325-35.
2. Cremers FPM, van den Hurk JAJM, den Hollander AI. Molecular genetics of Leber congenital amaurosis. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1169-76.
3. Perrault I, Rozet JM, Calvas P, et al. Retinal specific guanylate cyclase gene mutations in Leber's congenital amaurosis. *Nat Genet* 1996; 14: 461-4.
4. Hamel C, Marlhens F. Des mutations de gènes contrôlant le métabolisme des rétinoïdes 11-cis responsables de dystrophies rétiniennes sévères. *Med Sci (Paris)* 1998; 14: 754-7.
5. Wooruff ML, Wang Z, Chung HY, et al. Spontaneous activity of opsin apoprotein is a cause of Leber congenital amaurosis. *Nat Genet* 2003; 35: 158-64.
6. Aguirre GD, Baldwin V, Pearce-Kelling S, et al. Congenital stationary night blindness in the dog: common mutation in the *RPE65* gene indicates founder effect. *Mol Vision* 1998; 4: 23.
7. Remé CE, Wenzel A. The dangers of seeing light in the dark. *Nat Genet* 2003; 35: 115-6.

NOUVELLE

GLUT-1 est le récepteur des rétrovirus humains HTLV

Nicolas Manel, Sandrina Kinet, Felix J. Kim, Naomi Taylor, Marc Sitbon, Jean-Luc Battini

Institut de génétique moléculaire de Montpellier, CNRS UMR 5535/IFR 122, 34293 Montpellier Cedex 5, France.
sitbon@igm.cnrs-mop.fr
battini@igm.cnrs-mop.fr

fusion de la TM et son ancrage dans la membrane plasmique de la cellule cible. Si l'organisation modulaire de nombreuses Env rétrovirales et l'identité de certains récepteurs ont été élucidées, les régions

> HTLV (pour *human T-cell leukemia virus*) est le premier rétrovirus identifié chez l'homme [1]. Depuis, deux types, HTLV-1 et 2 ont été identifiés. On estime à plus de 20 millions le nombre de personnes infectées par les HTLV dans le monde, avec des foyers endémiques de forte prévalence sur tous les continents en dehors des populations caucasoïdes chez lesquelles les infections restent sporadiques. HTLV se transmet par voie sanguine et sexuelle et, semble-t-il plus communément, de la mère à l'enfant au cours de l'allaitement. Deux maladies sont associées à HTLV-1: le lymphome à cellules T de l'adulte (ATL) et la paraparésie spastique tropicale appelée aussi myélopathie associée au HTLV (TSP/HAM) [2]. Moins de 5% des personnes séropositives pour HTLV-1 développent une ATL, généralement plusieurs décennies après l'infection, et moins de 1% dévelop-

pent une TSP/HAM. D'autres syndromes sont également associés aux HTLV. Les mécanismes sous-jacents de ces effets pathogènes ne sont pas encore élucidés. Comme tous les rétrovirus, HTLV s'adsorbe à la surface de la cellule cible puis le contenu nucléoprotéique viral est introduit dans le cytoplasme après la fusion des membranes virale et cellulaire (Figure 1A). Cette fusion se produit après interaction de la glycoprotéine virale d'enveloppe (Env) avec des composants membranaires cellulaires faisant office de récepteurs. Chaque molécule d'Env comprend deux sous-unités issues du clivage d'une seule protéine précurseur: la sous-unité de surface (SU) entièrement extracellulaire et la sous-unité d'ancrage transmembranaire TM (Figure 1B). L'interaction Env/récepteur est accompagnée de changements conformationnels qui entraînent le démasquage du peptide de

de l'Env du HTLV qui interagissent avec la cellule cible et la nature des récepteurs cellulaires restaient mystérieuses. Cette ignorance est en partie due à l'expression ubiquitaire du récepteur HTLV sur toutes les cellules de mammifères en culture; à la faible efficacité des infections HTLV réalisées à partir de préparations virales acellulaires, la transmission semblant nécessiter un contact direct entre cellule infectée et cellule cible; enfin, la production d'une Env entière est cytotoxique empêchant toute étude cytologique appropriée.

En comparant les séquences primaires des Env des virus leucémogènes murins (MLV), de type simple, avec celles des HTLV, de type complexe (voir Encadré), nous avons mis en évidence des homologies inattendues au niveau de leurs SU [3, 4]. Sur la base de ces homologies, et sachant que le domaine de liaison au récepteur (DLR) de l'Env MLV avait été localisé précisément