

# Contacts cellulaires des fibres myélinisées du système nerveux périphérique

par Ksenia Oguievetskaia & Laurence Goutebroze\*

Inserm U839, Institut du Fer à Moulin, 17, rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France.

\* Auteur correspondant : [goutebro@fer-a-moulin.inserm.fr](mailto:goutebro@fer-a-moulin.inserm.fr)

Reçu le 18 octobre 2006

## RÉSUMÉ

La myélinisation permet la propagation rapide des potentiels d'action. Elle fournit à l'axone une gaine de myéline isolante régulièrement interrompue au niveau des nœuds de Ranvier où sont concentrés les canaux  $\text{Na}^+$  dépendants du voltage. Dans le système nerveux périphérique, l'architecture et la fonction des fibres myélinisées sont dépendantes de l'établissement de contacts cellulaires finement régulés, 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. Cette revue résume les connaissances actuelles dans ce domaine.

## 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  $\text{Na}^+$  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. Here we review current knowledge in this field.

## INTRODUCTION

Les neurones sont des cellules hautement différenciées. Ils sont composés d'un corps cellulaire ou soma à partir duquel s'étendent les dendrites et l'axone (Fig. 1A). Les potentiels d'actions sont générés au niveau de la partie proximale de l'axone appelée « segment initial », et se propagent ensuite le long de l'axone grâce au flux d'ions à travers des canaux  $\text{Na}^+$  dépendants du voltage qui changent la distribution des charges de part et d'autre de la membrane. Le message électrique du potentiel d'action est alors transformé en message chimique et transmis aux neurones sous-jacents au niveau de leur dendrites ou de leur soma.

Notre survie dépend de la communication rapide de milliards ( $10^{10}$ ) de neurones. La rapidité de la communication peut être augmentée par l'accroissement du diamètre des axones. Ce mécanisme facilite efficacement la conduction rapide chez les invertébrés, néanmoins il ajouterait une masse axonale ingérable au système nerveux central des Mammifères. Un autre mécanisme de conduction rapide s'est mis en place, qui concentre les

canaux sodiques dépendants du voltage dans des régions discontinues de l'axone appelées nœuds de Ranvier (Fig. 1B). Les nœuds sont séparés par des segments myélinisés formés par des cellules gliales, qui sont les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique (SNP) et par les oligodendrocytes dans le système nerveux central (SNC). La myéline isole l'axone, augmente la résistance et diminue la capacitance des membranes axonales. Le résultat physiologique final de la myélinisation est la conduction saltatoire et donc une propagation rapide du potentiel d'action le long des fibres myélinisées. L'intervalle séparant deux nœuds de Ranvier est défini comme étant l'internœud. L'internœud présente une longueur variable d'une fibre myélinisée à l'autre, dépendante du diamètre de l'axone (en moyenne 100 fois le diamètre de l'axone).

Bien que les fibres myélinisées du SNP et du SNC montrent des caractéristiques structurales semblables, il existe cependant quelques différences d'organisation. Tout d'abord, dans le SNC chaque oligodendrocyte entoure plusieurs axones, alors que dans le SNP une cellule de Schwann myélinise un seul segment sur un axone unique.

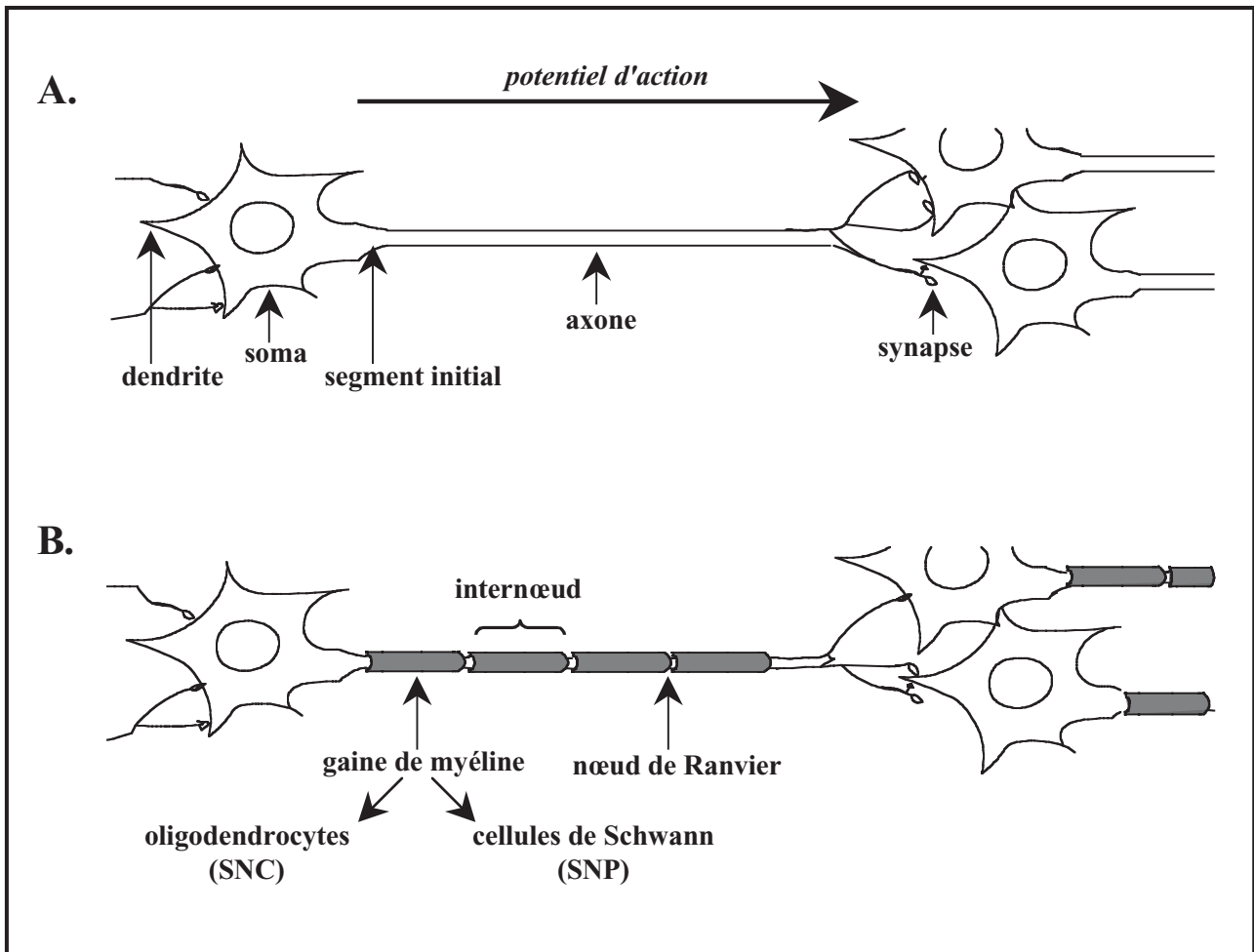


FIG. 1. – Propagation du potentiel d'action et myélinisation.

(A) Le neurone est une cellule hautement différenciée. Les dendrites et le soma reçoivent des signaux chimiques (neurotransmetteurs) au niveau des synapses. Ces signaux sont intégrés et transformés en signal électrique. Le potentiel d'action est alors généré au niveau du segment initial, se propage ensuite le long de l'axone et est transformé, au niveau des synapses, en un message chimique qui sera retranscrit en message électrique par les neurones suivants. (B) Schéma d'un neurone myélinisé. Les neurones myélinisés possèdent le long de leur axone une gaine de myéline qui est interrompue au niveau des nœuds de Ranvier. La région entre deux nœuds de Ranvier est appelée l'internœud. La gaine de myéline est formée par des cellules gliales, qui sont les oligodendrocytes dans le système nerveux central (SNC) et les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique (SNP). Elle isole l'axone et permet la propagation saltatoire, donc rapide, du potentiel d'action.

Par ailleurs, dans les nerfs périphériques, la myéline est couverte par une lame basale et le domaine extérieur de la cellule de Schwann possède un prolongement présentant des microvillosités qui recouvrent le nœud (Fig. 2). L'espace périnodal (c'est-à-dire l'espace entre l'axolemmе nodal et la lame basale), qui contient les microvillosités, est également rempli de matrice filamenteuse. Dans le SNC, il n'y a pas de lame basale, et les nœuds sont en contact avec les pieds astrocytaires périnodaux.

La propagation efficace et rapide du potentiel d'action dans les axones myélinisés dépend de l'état de la myéline et de la spécialisation moléculaire des nœuds de Ranvier. Au cours du développement, la cellule gliale myélinisante et l'axone vont se différencier d'une manière coordonnée. Ceci exige une communication étroite entre les deux cellules. Les signaux fournis par l'axone régu-

lent la prolifération, la survie et la différenciation des oligodendrocytes et des cellules de Schwann et participent à la détermination de l'épaisseur de la myéline. Réciproquement, les signaux gliaux affectent le cytosquelette et le transport axonaux et sont nécessaires pour la survie axonale. Le résultat de cette communication bilatérale est l'acquisition par les fibres myélinisées de dispositifs structuraux qui leur permettent d'optimiser la vitesse de conduction. La différenciation des cellules gliales se traduit par le développement de contacts autotypiques au niveau de la myéline, et également avec la lame basale dans le SNP. Les contacts établis entre la cellule gliale myélinisée et l'axone conduisent à la différenciation de la membrane axonale en domaines moléculairement, structuralement et fonctionnellement distincts. Ces domaines incluent le nœud de Ranvier et l'internœud, qui peut être

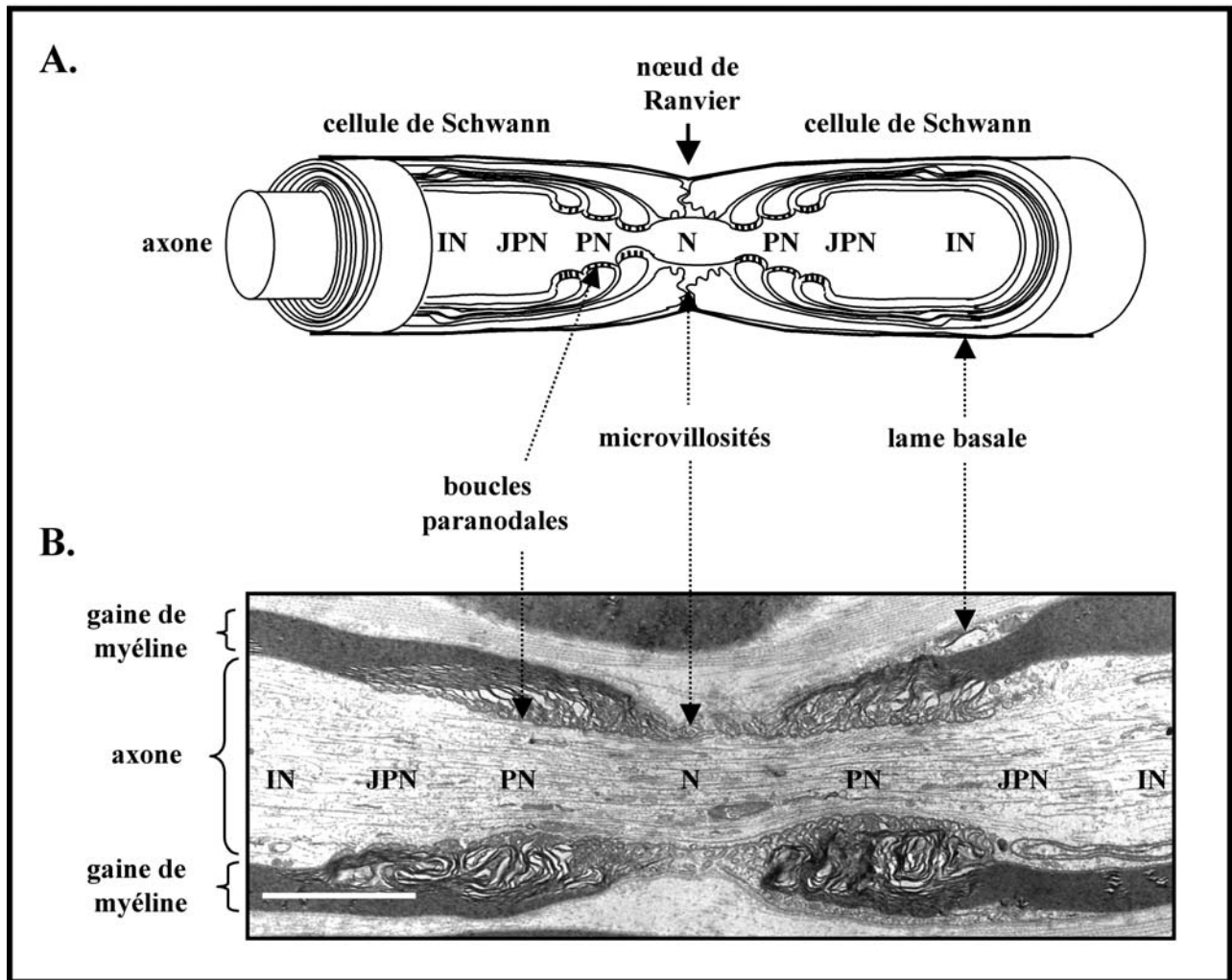


FIG. 2. – Organisation d'un nœud de Ranvier dans le SNP.

(A) Représentation schématique d'un nœud de Ranvier. Au cours du développement, l'enroulement de la cellule de Schwann autour de l'axone conduit à la formation de différents types de contacts entre la cellule de Schwann et l'axone, qui définissent différents domaines anatomiquement et fonctionnellement distincts le long de l'axone : le nœud (N), le paranœud (PN), le juxta-paranœud (JPN) et l'inter-nœud (IN) à proprement parler. Le nœud est recouvert par les microvillosités des cellules de Schwann. Au niveau des paranœuds, l'axolemme est étroitement associé avec les boucles latérales (boucles paranodales) des cellules de Schwann myélinisantes par des jonctions de type « septé ». Le juxta-paranœud correspond à une région intermédiaire entre le paranœud et l'inter-nœud. La myéline est recouverte par une lame basale. (B) Micrographie d'un nœud de Ranvier d'une fibre myélinisée de nerf sciatique. Barre : 2 µm.

subdivisé en trois sous-régions : le paranœud, adjacent au nœud, suivi par le juxta-paranœud, et l'inter-nœud à proprement parler (Fig. 2). Ces interactions résultent de la mise en place de différents types de contacts impliquant des protéines transmembranaires et d'adhésion, des protéines d'échafaudage et des éléments du cytosquelette.

#### CELLULES GLIALES MYÉLINISANTES DU SNP 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.

La myéline compacte est localisée au niveau des inter-nœuds et correspond à des régions où la cellule gliale myélinisante est dépourvue de cytoplasme (Fig. 3A). 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 (Fig. 4A) (Arroyo & Scherer, 2000). Cette protéine joue le rôle de molécule d'adhésion grâce à la capacité de son domaine extracellulaire de type « immunoglobuline » d'établir des interactions homotypiques en *cis* et en *trans* (Filbin & Tennekoon, 1991). La protéine P0 représente plus de 50 % des protéines de la

myéline périphérique et toute modification de son expression conduit à des anomalies de myélinisation. En effet, des souris invalidées pour l'expression de P0 présentent

une hypomyélinisation sévère, et des souris transgéniques surexprimant la protéine P0, des neuropathies démyélinisantes (Berger *et al.*, 2002). Deux autres pro-

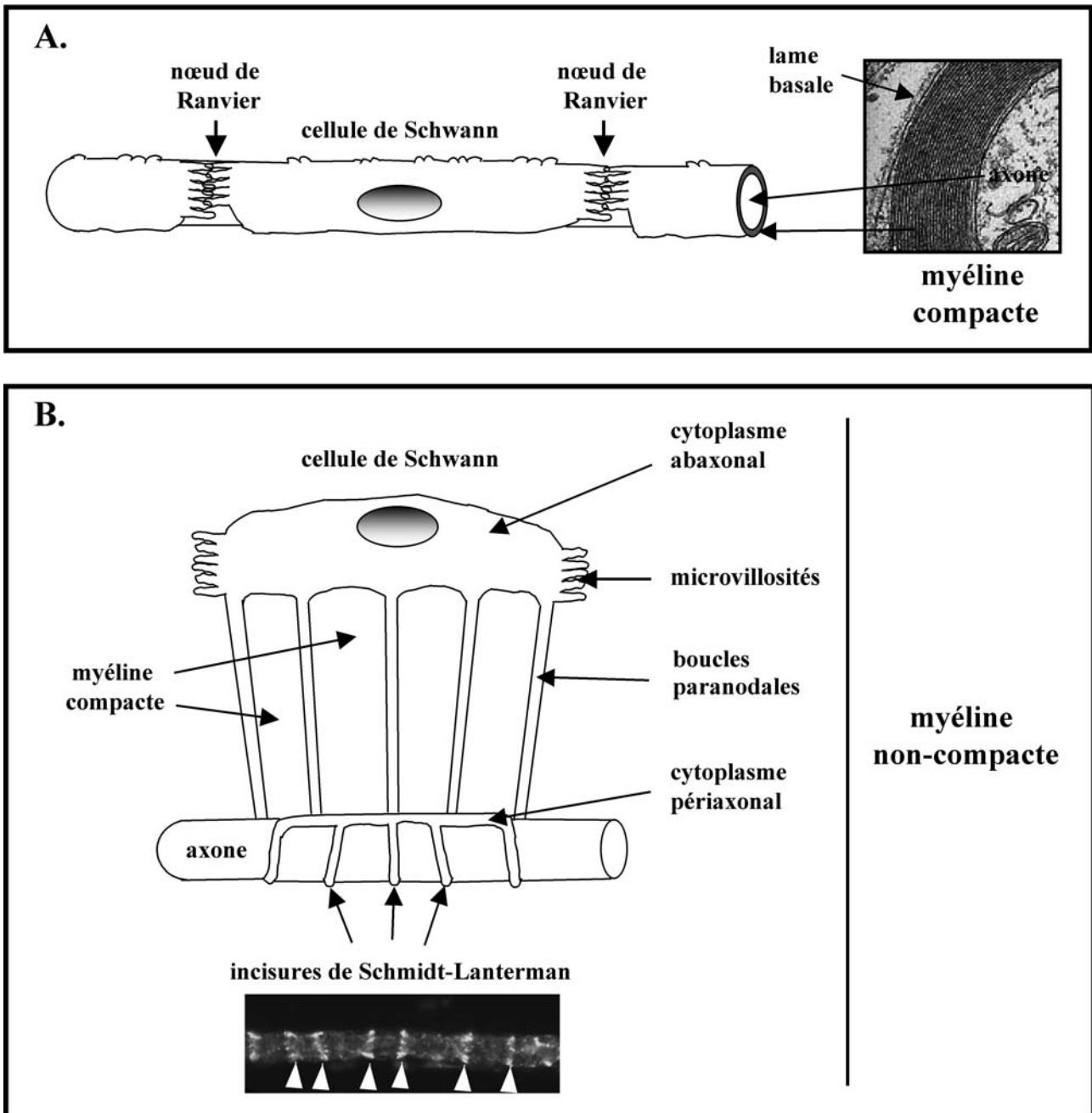


FIG. 3. – Myéline compacte et myéline non-compacte dans le SNP.

La myéline se divise en deux sous-domaines structurellement et fonctionnellement distincts : la myéline compacte et la myéline non-compacte. (A) La myéline compacte est localisée dans les internœuds 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. À gauche de la figure est présentée une image de microscopie électronique d'une coupe transversale d'une fibre myélinisée montrant la structure de la myéline compacte entourée par la lame basale. (B) La myéline non-compacte correspond à des régions de la cellule de Schwann où persiste du cytoplasme et qui sont visualisables lorsque l'on « déroule virtuellement » la cellule de Schwann. Ces régions correspondent aux boucles gliales paranodales, aux incisures de Schmidt-Lanterman, aux régions périaxonale et abaxonale, et aux microvillosités recouvrant le nœud. En bas de la figure sont visualisées par immunomarquage ( $\beta$ -caténine ; têtes de flèches) des incisures de Schmidt-Lanterman le long d'une fibre nerveuse de nerf sciatique.

téines majeures de cette myéline sont la protéine MBP (*Myelin Basic Protein*) et PMP22 (*Peripheral Myelin Protein 22*), une protéine intégrale comportant quatre domaines transmembranaires (Fig. 4A) (Arroyo & Scherrer, 2000).

La myéline non-compacte correspond à des zones de la cellule gliale myélinisante où persiste du cytoplasme. C'est le cas des microvillosités nodales, des boucles dites « paranodales », des incisures de Schmidt-Lanterman, et

des régions périaxonale et abaxonale (Fig. 3B). 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 compartiments tubulaires de cytoplasme qui se mettent en place 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

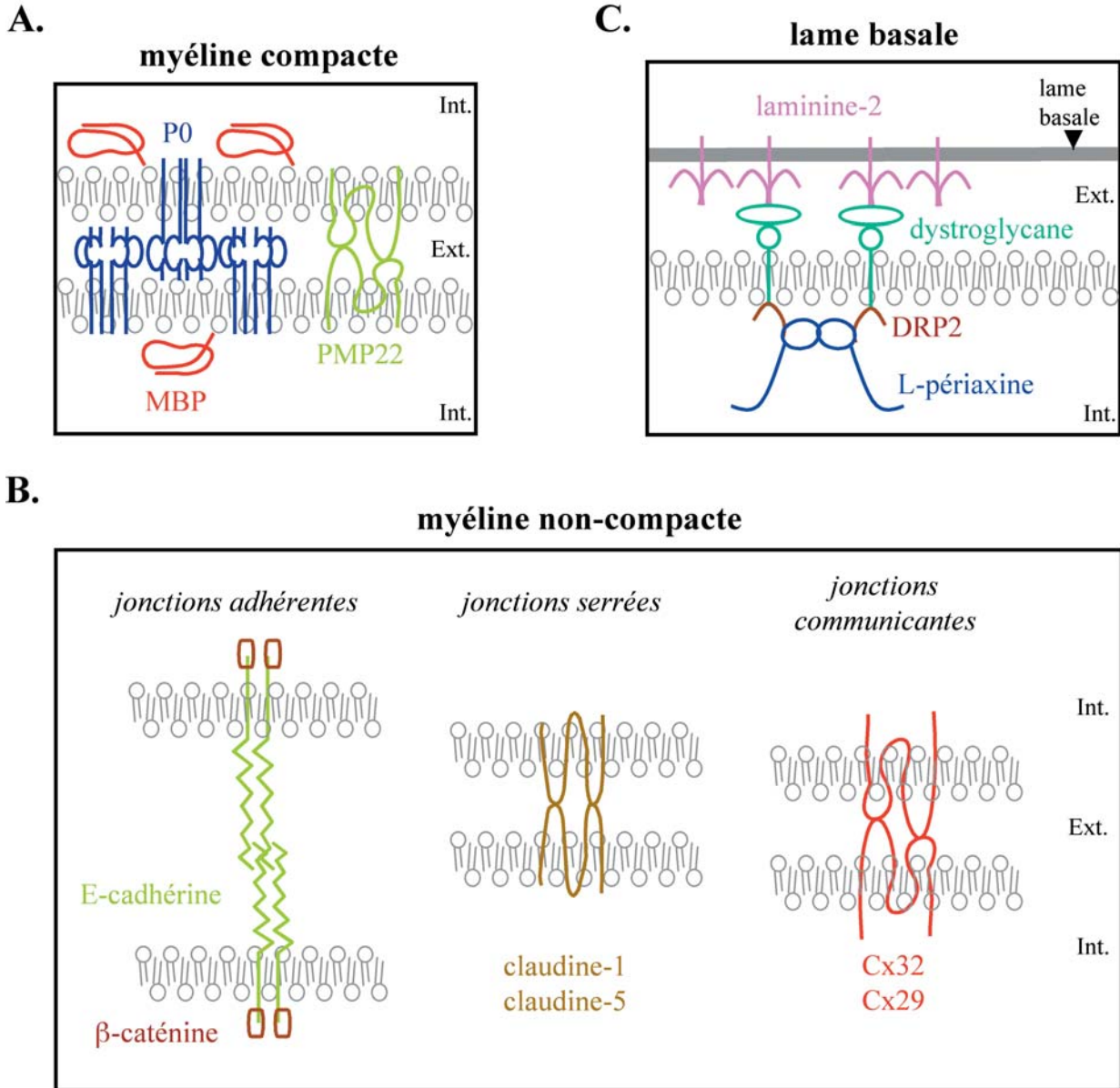


FIG. 4. – Organisation moléculaire des interactions gliales autotypiques et de la connexion entre la cellule gliale et la lame basale, dans le SNP.

A. Protéines majeures de la myéline compacte. B. Protéines impliquées dans les jonctions autotypiques de la myéline non-compacte. Au niveau des boucles paranodales, des incisures de Schmidt-Lanterman, et des régions périaxonale et abaxonale, les membranes plasmiques des cellules de Schwann myélinisantes établissent des jonctions autotypiques dites « adhérentes » et « serrées ». Au niveau des boucles paranodales et des incisures, se situent également des jonctions dites « communicantes ». C. Protéines impliquées dans la connexion entre la cellule de Schwann myélinisante et sa lame basale. Int. : intérieur de la cellule de Schwann ; Ext. : extérieur de la cellule de Schwann.

région périaxonale de la cellule de Schwann et sa région abaxonale (Arroyo & Scherer, 2000).

Au niveau des boucles paranodales, des incisures, et des régions périaxonale et abaxonale, les membranes plasmiques des cellules de Schwann myélinisantes établissent des jonctions autotypiques dites « adhérentes » et « serrées » (Fannon *et al.*, 1995 ; Tetzlaff, 1982). Les jonctions adhérentes contiennent, comme dans d'autres types cellulaires, une molécule d'adhésion dépendante du calcium, la E-cadhérine, ainsi que la  $\beta$ -caténine cytoplasmique qui connecte la E-cadhérine aux filaments d'actine (Fig. 4B) (Fannon *et al.*, 1995). Le rôle des protéines identifiées dans les jonctions adhérentes dans l'architecture des fibres myélinisées a été souligné par l'invalidation de l'expression de la E-cadhérine chez la Souris (Young *et al.*, 2002). Chez ces souris la myéline se forme correctement. Cependant les jonctions adhérentes sont absentes au niveau de la myéline non-compacte, notamment entre les boucles paranodales. 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 extérieure non-compacte de la membrane de la myéline compacte sous-jacente (Gow *et al.*, 1999). A l'heure actuelle, les protéines identifiées dans ces jonctions appartiennent à la famille des claudines qui sont des protéines membranaires intégrales à quatre domaines transmembranaires (Tsukita & Furuse, 2002). La claudine-1 est localisée au niveau des boucles paranodales et de la région périaxonale, et la claudine-5 au niveau des incisures (Fig. 4B) (Poliak *et al.*, 2002). Au niveau des boucles paranodales et des incisures se situent également des jonctions dites « communicantes » (Tetzlaff, 1982). Ces jonctions se forment par la fusion de deux hémi-canaux (connexons), chaque connexon correspondant à un assemblage de six protéines appelées connexines (Nicholson, 2003). Elles facilitent le passage d'ions et de petites molécules entre le cytoplasme abaxonal et périaxonal de la cellule de Schwann (Balice-Gordon *et al.*, 1998). Deux membres de la famille des connexines, la connexine 32 (Cx 32) et la connexine 29 (Cx 29), sont exprimés dans les cellules gliales myélinisantes (Fig. 4B) (Altevogt *et al.*, 2002 ; Scherer *et al.*, 1995). L'importance de la Cx 32 dans la physiologie des fibres myélinisées est soulignée par le fait que des souris invalidées pour l'expression de la Cx 32 développent une neuropathie progressive (Scherer *et al.*, 1998).

### 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 (Fig. 4C) (Yamada *et al.*, 1996). 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-périaixine (Sherman *et al.*, 2001). Les composants de ces complexes paraissent essentiels pour le maintien d'une gaine de myéline intacte. Les souris invalidées pour la L-périaixine développent en effet une gaine de myéline normale mais instable, ce phénomène conduisant à l'apparition progressive d'une neuropathie démyélinisante (Gillespie *et al.*, 2000). Par ailleurs, les souris invalidées pour le dystroglycane dans les cellules de Schwann montrent un repliement de la myéline affecté (Saito *et al.*, 2003).

### INTERACTIONS AXOGLIALES

Au cours du développement, l'enroulement de la cellule de Schwann autour de l'axone conduit à la formation de quatre types de contacts entre la cellule de Schwann et l'axone, qui définissent quatre domaines anatomiquement et fonctionnellement distincts le long de l'axone : le nœud, le paranœud, le juxtaparanœud et l'internœud à proprement parler (Fig. 2). Le nœud, où sont localisés les canaux  $\text{Na}^+$ , est recouvert par les microvillosités des cellules de Schwann. Au niveau des paranœuds, l'axolemmme est étroitement associé avec les 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  $\text{K}^+$  de type *Shaker* (sous-unités  $\text{Kv}1.1$ ,  $\text{Kv}1.2$ ). Pendant le développement des fibres myélinisées, le nœud et les domaines périnodaux sont formés graduellement. Les complexes nodaux sont d'abord concentrés aux nœuds, suivis de la génération des jonctions paranodales, et plus tard de la concentration des composants juxtaparanodaux (Girault & Peles, 2002).

Les nœuds sont caractérisés par une forte densité de canaux  $\text{Na}^+$  ( $> 1\,200/\mu\text{m}^2$ ) qui sont essentiels pour la régénération du potentiel d'action au cours de la conduction saltatoire (Waxman & Ritchie, 1993). Les canaux  $\text{Na}^+$  dépendants du voltage sont des complexes multimériques qui se composent d'une sous-unité  $\alpha$  et d'une ou de plusieurs sous-unités auxiliaires  $\beta$  (Yu & Catterall, 2003). Neuf gènes codent pour les sous-unités  $\alpha$  (*Scn1a-Scn9a*) et quatre gènes pour les sous-unités  $\beta$  (*Scn1b-Scn4b*) chez les Mammifères (Goldin, 2000 ; Yu *et al.*, 2003). Au cours du développement, les nœuds du SNP expri-

ment d'abord les canaux  $\text{Na}_v1.2$  qui plus tard, chez l'adulte, sont remplacés par les canaux  $\text{Na}_v1.6$  (Boiko *et al.*, 2001 ; Caldwell *et al.*, 2000 ; Kaplan *et al.*, 2001). La signification fonctionnelle de ce remplacement est actuellement peu claire, mais elle pourrait permettre aux neurones de s'adapter à des décharges à haute fréquence (Goldin, 2001). Au niveau des nœuds, les canaux  $\text{Na}^+$  font partie de complexes axonaux multimoléculaires connectés au cytosquelette, comprenant plusieurs protéines extracellulaires, transmembranaires et intracellulaires (Fig. 5A) (Salzer, 2003, pour revue). Les principales molécules transmembranaires sont des molécules d'adhésion cellulaires de la superfamille des immunoglobulines (IgSF-CAM), NrCAM et l'isoforme de 186 kDa de la neurofascine (NF186) (Davis *et al.*, 1996). Le domaine extracellulaire des sous-unités  $\beta$  des canaux  $\text{Na}^+$  possède un domaine immunoglobuline et lie en *cis* NF186 (Ratcliffe *et al.*, 2001). En plus de ces molécules, d'autres protéines transmembranaires ont été identifiées au niveau de l'axolemente nodal : le canal potassium KCNQ2 (Devaux *et al.*, 2004), l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  et l'ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  (Girault & Peles, 2002). Les protéines membranaires nodales sont associées avec l'ankyrine G, un adaptateur entre la membrane axonale et le cytosquelette. L'association avec le cytosquelette pourrait être relayée par la  $\beta$ IV spectrine qui présente la capacité de se lier à l'actine, et qui est également fortement enrichie dans les nœuds (Berghs *et al.*, 2000 ; Kordeli *et al.*, 1990 ; Kordeli *et al.*, 1995). L'ankyrine G interagit avec les sous-unités  $\alpha$  (Lemaillot *et al.*, 2003) et  $\beta$  (Malhotra *et al.*, 2000) des canaux  $\text{Na}^+$  (Srinivasan *et al.*, 1988), ainsi qu'avec NF186 et NrCAM (Garver *et al.*, 1997).

L'enrichissement de toutes les protéines axonales nodales semble nécessiter dans le SNP un contact direct entre l'axone et la cellule de Schwann. Les protéines ERM (ezrine, radixine, moesine), ainsi qu'une protéine capable de lier l'ezrine, EBP50, et la Rho GTPase, sont localisées au niveau des microvillosités (Gatto *et al.*, 2003 ; Melendez-Vasquez *et al.*, 2001 ; Scherer *et al.*, 2001). Ces protéines pourraient potentiellement lier des protéines transmembranaires des microvillosités au cytosquelette glial (Bretscher *et al.*, 2002 ; Trapp *et al.*, 1989). Parmi les protéines membranaires gliales candidates, on peut citer deux protéoglycanes héparane sulfate transmembranaires, le syndécane 3 et le syndécane 4, qui sont enrichis dans les microvillosités de la cellule de Schwann (Fig. 5B) (Goutebroze *et al.*, 2003). Leur fonction à ce niveau est inconnue pour l'instant, mais ces protéines ont déjà été impliquées dans l'adhérence intercellulaire, et l'adhérence entre les cellules et la matrice extracellulaire (Carey, 1997, pour revue). Deux autres protéines transmembranaires ont également été identifiées au niveau des microvillosités de la cellule de Schwann, la glioméline (Eshed *et al.*, 2005) et le dystroglycane (Saito *et al.*, 2003). L'étude de souris invalidées pour le dystroglycane dans les cellules de Schwann montre que le dystroglycane joue un rôle important dans l'organisation des microvillosités et la concentration des canaux  $\text{Na}^+$  au niveau des nœuds (Saito *et al.*, 2003). La glioméline semble être impliquée dans l'interaction entre

l'axone et la cellule de Schwann, et dans l'assemblage moléculaire des nœuds de Ranvier. Malgré l'existence d'interactions entre l'axone et les microvillosités des cellules de Schwann, l'espace nodal ne semble cependant pas scellé. Plusieurs protéines de la matrice extracellulaire sont présentes dans l'espace nodal sous la lame basale, dont des protéoglycanes : le versicane (Apostolski *et al.*, 1994), la tenascine C (Martini *et al.*, 1990 ; Rieger *et al.*, 1986) et le NG2 (Martin *et al.*, 2001).

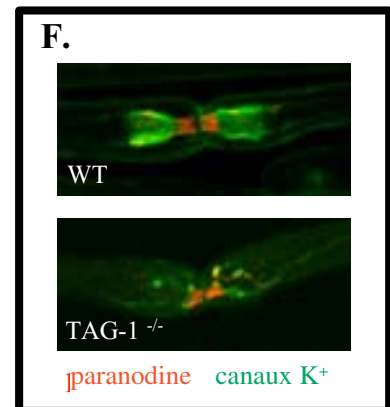
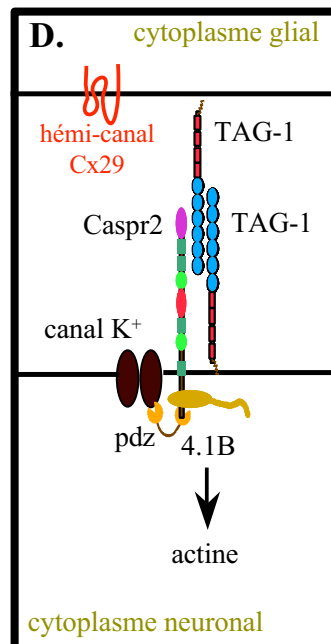
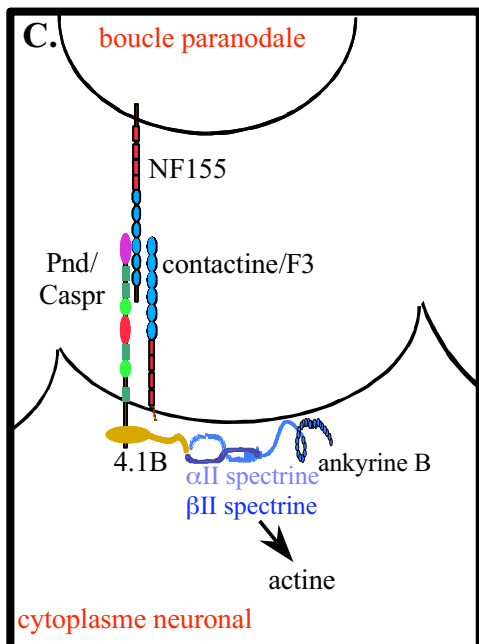
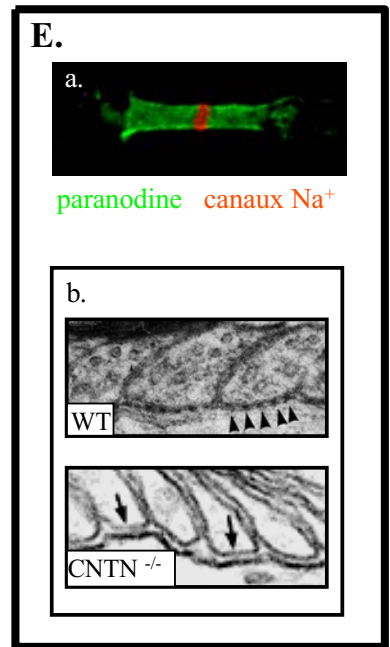
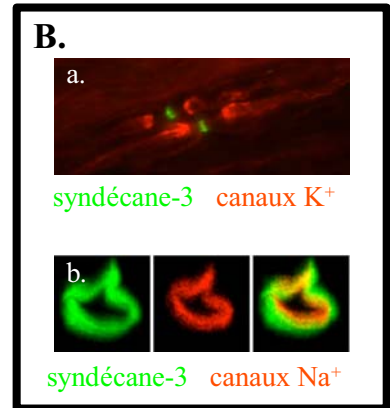
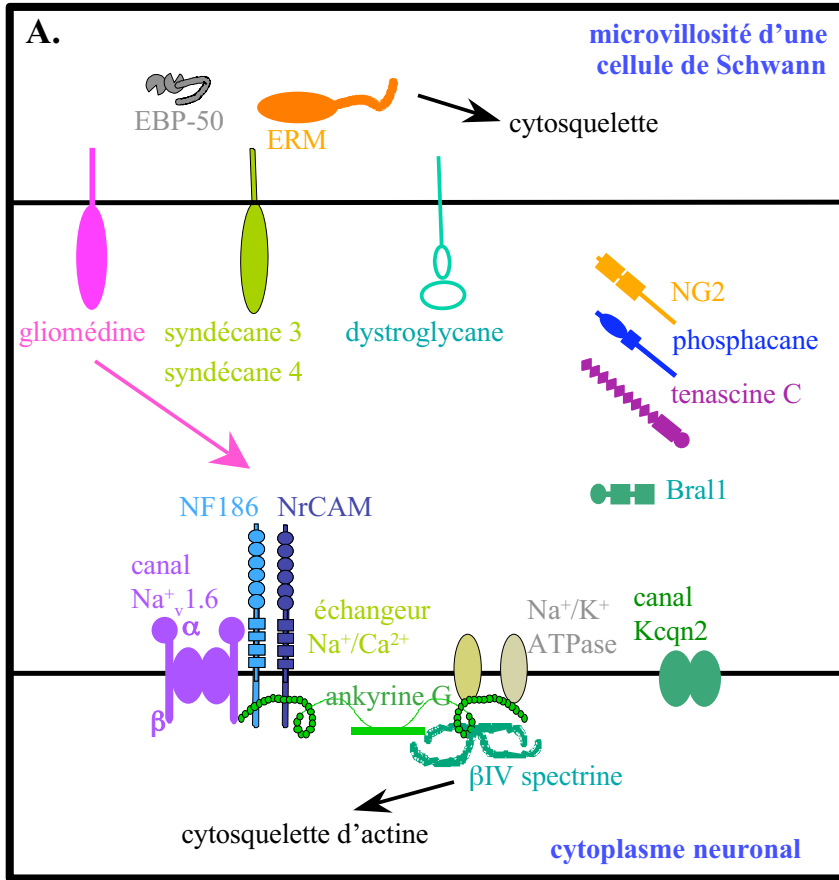
Les échafaudages moléculaires intercellulaires identifiés au niveau des paranœuds et juxtapanœuds démontrent une grande conservation en terme de protéines constitutives et d'organisation (Fig. 5C, D) (Salzer, 2003, pour revue). Ils sont composés d'une protéine axonale transmembranaire de la famille Neurexine IV-Caspr-Paranodine (NCP), associée en *cis* et en *trans* avec des molécules IgSF-CAM. Au niveau des juxtapanœuds, le complexe intercellulaire est en outre associé aux canaux  $\text{K}^+$ , probablement par l'intermédiaire d'une protéine cytoplasmique à domaine PDZ encore non identifiée. Les complexes paranodaux et juxtapanodaux sont par ailleurs associés à une protéine axonale de la superfamille 4.1, la protéine 4.1B, par l'intermédiaire des régions intracellulaires des protéines NCP. Cette protéine pourrait permettre l'association des complexes intercellulaires avec le cytosquelette axonal. Il a été montré récemment que l'ankyrine B, l' $\alpha$ II spectrine et la  $\beta$ III spectrine sont également enrichies dans l'axone au niveau des paranœuds (Ogawa *et al.*, 2006). L' $\alpha$ II spectrine et la  $\beta$ III spectrine lient la protéine 4.1B et pourraient assurer un lien avec l'actine.

L'étude de modèles animaux murins invalidés pour l'expression des protéines axonales NCP ou IgSF-CAM présentes au niveau des paranœuds, paranodine/Caspr (Fig. 5E.a), contactine/F3 ou NF155 respectivement, a montré que ces trois protéines sont essentielles pour la formation des jonctions de type « septé » (Fig. 5E.b) (Bhat *et al.*, 2001 ; Boyle *et al.*, 2001 ; Sherman *et al.*, 2005). Une perturbation de ces jonctions a par ailleurs été observée chez d'autres souris mutantes (Dupree *et al.*, 1999 ; Ishibashi *et al.*, 2002 ; Poliak *et al.*, 2001). Dans tous les cas, la disparition des jonctions paranodales résulte en une perturbation générale de l'organisation moléculaire des fibres myélinisées au niveau des nœuds de Ranvier, dont une délocalisation des canaux  $\text{K}^+$  des juxtapanœuds vers les paranœuds, la myéline compacte restant par ailleurs intacte. Ces altérations structurales paranodales se traduisent sur un 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 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 invalidés pour l'expression des protéines NCP ou IgSF-CAM juxtapanodales, Caspr2 ou TAG-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 juxtapanarœuds (Fig. 5F) (Poliak *et*

*al.*, 2003 ; Traka *et al.*, 2003). Cette observation est intéressante sur un plan physiologique dans la mesure où il a été proposé que les canaux K<sup>+</sup> juxtapanarœux puis-





sent participer au rétablissement rapide du potentiel de repos. Une autre fonction des canaux  $K^+$  juxtapanodaux pourrait être la communication axogliale. Dans le SNP, ces canaux sont placés en face des hémicanaux formés par la Cx 29 présente à la membrane adaxonale de la cellule de Schwann myélinisante (Fig. 5D) (Altevogt *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2002). Ces hémicanaux pourraient être une voie directe pour le passage des ions  $K^+$  entre l'axone et la cellule gliale (Altevogt *et al.*, 2002). Ceci produirait à son tour un signal dépendant de l'activité neuronale.

Au niveau de l'internœud, les images de cryofracture montrent des lignes longitudinales de particules intramembranaires qui ressemblent à celles trouvées dans les régions paranodales et juxtapanodales (Miller & Da Silva, 1977; Stolinski *et al.*, 1985). Par ailleurs, les protéines paranodine/Caspr et contactine/F3 sont situées au niveau de l'axone dans toute la région internodale sur une ligne qui est flanquée des canaux  $K^+$  et de Caspr2, apposée à la membrane interne de la gaine de la myéline et en anneau circulaire en dessous des incisures de Schmidt-Lanterman (Arroyo *et al.*, 1999; Poliak *et al.*, 2001; Rios *et al.*, 2000). Cette ligne, nommée le juxta-mésaxone, et l'anneau, nommé la juxta-incisure (Peles & Salzer, 2000; Scherer & Arroyo, 2002), constituent un prolongement direct du paranœud et du juxtapanœud. Les protéines NF155 (Tait *et al.*, 2000), Cx 29 (Altevogt *et al.*, 2002) et TAG-1 (Traka *et al.*, 2002) sont également localisées au niveau de la membrane adaxonale de la cellule de Schwann myélinisante. Ces résultats indiquent que des complexes axogliaux semblables à ceux qui sont présents au niveau des paranœuds et des juxtapanœuds pourraient exister au niveau des juxta-mésaxones et des juxta-incisures.

## CONCLUSION

Dans le SNP, les cellules de Schwann myélinisantes et les neurones échangent des signaux de survie et de dif-

férenciation 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 qui diffèrent 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 *vice versa*. L'observation de nombreux cas cliniques de neuropathies périphériques démyélinisantes soutient cette hypothèse : des altérations à l'origine 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 capital de comprendre les mécanismes normaux qui régissent les interactions des cellules gliales myélinisantes avec elles-mêmes, avec les neurones et 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 chez l'Homme (Suter & Scherer, 2003, pour revue). Parmi ces neuropathies, les plus fréquemment représentées sont les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT) qui sont des neuropathies sensorielles et motrices très hétérogènes dans lesquelles on distingue des formes démyélinisantes et des formes axonales. Des études génétiques récentes soulignent l'importance capitale des protéines PMP22 et P0 dans le maintien de l'intégrité des fibres myélinisées périphériques. Les altérations du gène *PMP22* codant pour la protéine PMP22 constituent en effet aujourd'hui la cause majeure des neuropathies démyélinisantes héréditaires (70 % des cas), le type de neuropathie et la sévérité dépendant du type d'altération génétique (délétion, duplication ou mutation du gène). Par ailleurs, approximativement 80 mutations différentes du gène *MPZ* codant pour la protéine P0 ont été identifiées, toutes étant associées à des neuropathies périphériques, mais avec des phénotypes variables. Des études génétiques récentes soulignent également l'importance capitale de la pro-

FIG. 5. – Organisation moléculaire des interactions axogliales dans le SNP.

A. Protéines enrichies au niveau du nœud. B. Exemples de localisation par immunofluorescence du syndécane-3 dans les microvillosités des cellules de Schwann. a. Coupe longitudinale d'une fibre nerveuse : immunolocalisation du syndécane-3 dans les microvillosités des cellules de Schwann (vert) et des canaux  $K^+$  dans les juxtapanœuds (rouge). b. Coupe transversale d'une fibre nerveuse au niveau du nœud : immunolocalisation du syndécane-3 dans les microvillosités des cellules de Schwann (vert) et des canaux  $Na^+$  dans le nœud (rouge). C. Complexe paranodal. Le complexe intercellulaire paranodal est composé d'une protéine de la famille NCP, la paranodine/Caspr (Pnd/Caspr), associée en *cis* et en *trans* avec deux molécules IgSF-CAM, la contactine/F3 et la neurofascine NF155, respectivement. Ce complexe est associé au cytosquelette d'actine axonal par l'intermédiaire de la protéine cytoplasmique 4.1B qui interagit avec l' $\alpha$ II spectrine et la  $\beta$ II spectrine. D. Complexe juxtapanodal. Le complexe intercellulaire juxtapanodal comprend une protéine de la famille NCP, Caspr2, associée en *cis* et en *trans* avec une molécule IgSF-CAM, TAG-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 cytoplasmique 4.1B. Le complexe serait également associé aux canaux  $K^+$  de type *Shaker* par l'intermédiaire d'une protéine intracellulaire à domaine PDZ encore non identifiée. E. a. Exemple de localisation de la paranodine dans les paranœuds (vert) et des canaux  $Na^+$  dans le nœud (rouge). b. Morphologie des jonctions paranodales chez des souris de type sauvage (WT) ou invalidées pour l'expression de la contactine (*CNTN<sup>-/-</sup>*). Chez les souris WT, les bandes denses aux électrons sont bien visibles (têtes de flèches). Les mutants contactine perdent les bandes denses aux électrons des boucles paranodales dans le nerf dorsal (D'après : WT, (Bhat *et al.*, 2001); *CNTN<sup>-/-</sup>*, (Boyle *et al.*, 2001)). F. a. Exemple de localisation de la paranodine (rouge) et des canaux  $K^+$  (vert) chez des souris de type sauvage (WT) ou invalidées pour l'expression de la protéine TAG-1 (*TAG-1<sup>-/-</sup>*). Chez les souris WT, les canaux  $K^+$  sont localisés au niveau des juxtapanœuds, de part et d'autre des paranœuds où est concentrée la paranodine. Chez les souris *TAG-1<sup>-/-</sup>*, les canaux  $K^+$  sont délocalisés des juxtapanœuds alors que la localisation de la paranodine n'est pas affectée.

téine Cx 32 dans le maintien de l'intégrité des fibres myélinisées périphériques. Les mutations du gène *GJB1* (*Gap Junction Protein  $\beta$ 1*) codant pour la Cx 32 correspondent en effet au deuxième type d'altérations génétiques le plus fréquemment retrouvé chez les patients atteints de CMT. On connaît aujourd'hui plus que 240 mutations différentes affectant à la fois les régions codantes et non codantes du gène. D'autre part, 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 (Boerkoel *et al.*, 2001 ; Guilbot *et al.*, 2001). Par contre, aucun composant neuronal impliqué dans les interactions axogliales n'a encore été associé à une neuropathie particulière. Des investigations dans ces différents domaines devraient permettre de mieux comprendre la physiopathologie des multiples neuropathies périphériques et donc d'envisager des approches thérapeutiques efficaces.

## BIBLIOGRAPHIE

- Altevogt B. M., Kleopa K. A., Postma F. R., Scherer S. S. & Paul D. L., Connexin29 is uniquely distributed within myelinating glial cells of the central and peripheral nervous systems. *J. Neurosci.*, 2002, 22, 6458-6470.
- Apostolski S., Sadiq S. A., Hays A., Corbo M., Suturkova-Milosevic L., Chaliff P., Stefansson K., LeBaron R. G., Ruoslahti E. & Hays A. P., Identification of Gal( $\beta$ 1-3)GalNAc bearing glycoproteins at the nodes of Ranvier in peripheral nerve. *J. Neurosci. Res.*, 1994, 38, 134-141.
- Arroyo E. J., Xu Y. T., Zhou L., Messing A., Peles E., Chiu S. Y. & Scherer S. S., Myelinating Schwann cells determine the internodal localization of Kv1.1, Kv1.2, Kv $\beta$ 2, and Caspr. *J. Neurocytol.*, 1999, 28, 333-347.
- Arroyo E. J. & Scherer S. S., On the molecular architecture of myelinated fibers. *Histochem. Cell. Biol.*, 2000, 113, 1-18.
- Balice-Gordon R. J., Bone L. J. & Scherer S. S., Functional gap junctions in the Schwann cell myelin sheath. *J. Cell Biol.*, 1998, 142, 1095-1104.
- Berger P., Young P. & Suter U., Molecular cell biology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurogenetics*, 2002, 4, 1-15.
- Berghs S., Aggujaro D., Dirx R. J., Maksimova E., Stabach P., Hermel J. M., Zhang J. P., Philbrick W., Slepnev V., Ort T. & Solimena M.,  $\beta$ IV spectrin, a new spectrin localized at axon initial segments and nodes of ranvier in the central and peripheral nervous system. *J. Cell Biol.*, 2000, 151, 985-1002.
- Bhat M. A., Rios J. C., Lu Y., Garcia-Fresco G. P., Ching W., St Martin M., Li J., Einheber S., Chesler M., Rosenbluth J., Salzer J. L. & Bellen H. J., Axon-glia interactions and the domain organization of myelinated axons require neurexin IV/Caspr/Paranodin. *Neuron*, 2001, 30, 369-383.
- Boerkoel C. F., Takashima H., Stankiewicz P., Garcia C. A., Leber S. M., Rhee-Morris L. & Lupski J. R., Periaxin mutations cause recessive Dejerine-Sottas neuropathy. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001, 68, 325-333.
- Boiko T., Rasband M. N., Levinson S. R., Caldwell J. H., Mandel G., Trimmer J. S. & Matthews G., Compact myelin dictates the differential targeting of two sodium channel isoforms in the same axon. *Neuron*, 2001, 30, 91-104.
- Boyle M. E., Berglund E. O., Murai K. K., Weber L., Peles E. & Ranscht B., Contactin orchestrates assembly of the septate-like junctions at the paranode in myelinated peripheral nerve. *Neuron*, 2001, 30, 385-397.
- Bretscher A., Edwards K. & Fehon R. G., ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, 2002, 3, 586-599.
- Caldwell J. H., Schaller K. L., Lasher R. S., Peles E. & Levinson S. R., Sodium channel Na(v)1.6 is localized at nodes of ranvier, dendrites, and synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, 5616-5620.
- Carey D. J., Syndecans: multifunctional cell-surface co-receptors. *Biochem. J.*, 1997, 327, 1-16.
- Davis J. Q., Lambert S. & Bennett V., Molecular composition of the node of Ranvier: identification of ankyrin-binding cell adhesion molecules neurofascin (mucin+/third FNIII domain-) and NrCAM at nodal axon segments. *J. Cell Biol.*, 1996, 135, 1355-1367.
- Devaux J., Kleopa K. A., Cooper E. C. & Scherer S. S., KCNQ2 is a Nodal K<sup>+</sup> Channel. *J. Neurosci.*, 2004, 24, 1236-1244.
- Dupree J. L., Girault J. A. & Popko B., Axo-glial interactions regulate the localization of axonal paranodal proteins. *J. Cell Biol.*, 1999, 147, 1145-1152.
- Eshed Y., Feinberg K., Poliak S., Sabanay H., Sarig-Nadir O., Spiegel I., Bermingham J. R. Jr. & Peles E., Gliomedin mediates Schwann cell-axon interaction and the molecular assembly of the nodes of Ranvier. *Neuron*, 2005, 47, 215-229.
- Fannon A. M., Sherman D. L., Ilyina-Gragerova G., Brophy P. J., Friedrich V. L., Jr. & Colman D. R., Novel E-cadherin-mediated adhesion in peripheral nerve: Schwann cell architecture is stabilized by autotypic adherens junctions. *J. Cell Biol.*, 1995, 129, 189-202.
- Filbin M. T. & Tennekoon G. I., The role of complex carbohydrates in adhesion of the myelin protein, P0. *Neuron*, 1991, 7, 845-855.
- Garver T. D., Ren Q., Tuvia S. & Bennett V., Tyrosine phosphorylation at a site highly conserved in the L1 family of cell adhesion molecules abolishes ankyrin binding and increases lateral mobility of neurofascin. *J. Cell Biol.*, 1997, 137, 703-714.
- Gatto C. L., Walker B. J. & Lambert S., Local ERM activation and dynamic growth cones at Schwann cell tips implicated in efficient formation of nodes of Ranvier. *J. Cell Biol.*, 2003, 162, 489-498.
- Gillespie C. S., Sherman D. L., Fleetwood-Walker S. M., Cottrell D. F., Tait S., Garry E. M., Wallace V. C., Ure J., Griffiths I. R., Smith A. & Brophy P. J., Peripheral demyelination and neuropathic pain behavior in periaxin-deficient mice. *Neuron*, 2000, 26, 523-531.
- Girault J. A. & Peles E., Development of nodes of Ranvier. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2002, 12, 476-485.
- Goldin A. L., Nomenclature of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, 2000, 28, 365-368.
- Goldin A. L., Resurgence of sodium channel research. *Annu. Rev. Physiol.*, 2001, 63, 871-894.
- Goutebroze L., Carnaud M., Denisenko N., Bouterin M. C. & Girault J. A., Syndecan-3 and syndecan-4 are enriched in Schwann cell perinodal processes. *BMC Neurosci.*, 2003, 4, 29.
- Gow A., Southwood C. M., Li J. S., Pariali M., Riordan G. P., Brodie S. E., Danias J., Bronstein J. M., Kachar B. & Lazzarini R. A., CNS myelin and sertoli cell tight junction strands are absent in Osp/claudin-11 null mice. *Cell*, 1999, 99, 649-659.
- Guilbot A., Williams A., Ravise N., Verny C., Brice A., Sherman D.L., Brophy P.J., LeGuern E., Delague V., Bareil C., Megarbane A. & Claustres M., A mutation in periaxin is responsible for CMT4F, an autosomal recessive form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum. Mol. Genet.*, 2001, 10, 415-421.

- Ishibashi T., Dupree J. L., Ikenaka K., Hirahara Y., Honke K., Peles E., Popko B., Suzuki K., Nishino H. & Baba H., 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, 6507-6514.
- Kaplan M. R., Cho M. H., Ullian E. M., Isom L. L., Levinson S. R. & Barres B. A., Differential control of clustering of the sodium channels Nav1.2 and Nav1.6 at developing CNS nodes of Ranvier. *Neuron*, 2001, 30, 105-119.
- Kordeli E., Davis J., Trapp B. & Bennett V., An isoform of ankyrin is localized at nodes of Ranvier in myelinated axons of central and peripheral nerves. *J. Cell Biol.*, 1990, 110, 1341-1352.
- Kordeli E., Lambert S. & Bennett V., AnkyrinG. A new ankyrin gene with neural-specific isoforms localized at the axonal initial segment and node of Ranvier. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 2352-2359.
- Lemailet G., Walker B. & Lambert S., Identification of a conserved ankyrin-binding motif in the family of sodium channel  $\alpha$  subunits. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 27333-27339.
- Li X., Lynn B. D., Olson C., Meier C., Davidson K. G., Yasumura T., Rash J. E. & Nagy J. I., Connexin29 expression, immunocytochemistry and freeze-fracture replica immunogold labelling (FRIL) in sciatic nerve. *Eur. J. Neurosci.*, 2002, 16, 795-806.
- Malhotra J. D., Kazen-Gillespie K., Hortsch M. & Isom L. L., Sodium channel  $\beta$  subunits mediate homophilic cell adhesion and recruit ankyrin to points of cell-cell contact. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 11383-11388.
- Martin S., Levine A. K., Chen Z. J., Ughrin Y. & Levine J. M., Deposition of the NG2 proteoglycan at nodes of Ranvier in the peripheral nervous system. *J. Neurosci.*, 2001, 21, 8119-8128.
- Martini R., Schachner M. & Faissner A., Enhanced expression of the extracellular matrix molecule J1/tenascin in the regenerating adult mouse sciatic nerve. *J. Neurocytol.*, 1990, 19, 601-616.
- Melendez-Vasquez C. V., Rios J. C., Zanazzi G., Lambert S., Bretscher A. & Salzer J. L., Nodes of Ranvier form in association with ezrin-radixin-moesin (ERM)-positive Schwann cell processes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 1235-1240.
- Miller R. G. & da Silva P. P., Particle rosettes in the periaxonal Schwann cell membrane and particle clusters in the axolemma of rat sciatic nerve. *Brain Res.*, 1977, 130, 135-141.
- Nicholson B. J., Gap junctions – from cell to molecule. *J. Cell Sci.*, 2003, 116, 4479-4481.
- Ogawa Y., Schafer D. P., Horresh I., Bar V., Hales K., Yang Y., Susuki K., Peles E., Stankewich M. C. & Rasband M. N., Spectrins and ankyrinB constitute a specialized paranodal cytoskeleton. *J. Neurosci.*, 2006, 26, 5230-5239.
- Peles E. & Salzer J. L., Molecular domains of myelinated axons. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2000, 10, 558-565.
- Poliak S., Gollan L., Salomon D., Berglund E.O., Ohara R., Ranscht B. & Peles E., Localization of Caspr2 in myelinated nerves depends on axon-glia interactions and the generation of barriers along the axon. *J. Neurosci.*, 2001, 21, 7568-7575.
- Poliak S., Matlis S., Ullmer C., Scherer S. S. & Peles E., Distinct claudins and associated PDZ proteins form different autotypic tight junctions in myelinating Schwann cells. *J. Cell Biol.*, 2002, 159, 361-372.
- Poliak S., Salomon D., Elhanany H., Sabanay H., Kiernan B., Pevny L., Stewart C., Xu X., Chiu S. Y., Shrager P., Furley A. J. & Peles E., Juxtaparanodal clustering of Shaker-like  $K^+$  channels in myelinated axons depends on Caspr2 and TAG-1. *J. Cell Biol.*, 2003, 162, 1149-1160.
- Ratcliffe C. F., Westenbroek R. E., Curtis R. & Catterall W. A., Sodium channel  $\beta$ 1 and  $\beta$ 3 subunits associate with neurofascin through their extracellular immunoglobulin-like domain. *J. Cell Biol.*, 2001, 154, 427-434.
- Rieger F., Daniloff J. K., Pincon-Raymond M., Crossin K. L., Grumet M. & Edelman G. M., Neuronal cell adhesion molecules and cytotactin are colocalized at the node of Ranvier. *J. Cell Biol.*, 1986, 103, 379-391.
- Rios J. C., Melendez-Vasquez C. V., Einheber S., Lustig M., Grumet M., Hemperly J., Peles E. & Salzer J. L., Contactin-associated protein (Caspr) and contactin form a complex that is targeted to the paranodal junctions during myelination. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 8354-8364.
- Saito F., Moore S. A., Barresi R., Henry M. D., Messing A., Ross-Barta S. E., Cohn R. D., Williamson R. A., Sluka K. A., Sherman D. L., Brophy P. J., Schmelzer J. D., Low P. A., Wrabetz L., Feltri M. L. & Campbell K. P., Unique role of dystroglycan in peripheral nerve myelination, nodal structure, and sodium channel stabilization. *Neuron*, 2003, 38, 747-758.
- Salzer J. L., Polarized domains of myelinated axons. *Neuron*, 2003, 40, 297-318.
- Scherer S. S., Deschenes S. M., Xu Y. T., Grinspan J. B., Fischbeck K. H. & Paul D. L., Connexin32 is a myelin-related protein in the PNS and CNS. *J. Neurosci.*, 1995, 15, 8281-8294.
- Scherer S. S., Xu Y. T., Nelles E., Fischbeck K., Willecke K. & Bone L. J., Connexin32-null mice develop demyelinating peripheral neuropathy. *Glia*, 1998, 24, 8-20.
- Scherer S. S., Xu T., Crino P., Arroyo E. J. & Gutmann D. H., Ezrin, radixin, and moesin are components of Schwann cell microvilli. *J. Neurosci. Res.*, 2001, 65, 150-164.
- Scherer S. S. & Arroyo E. J., Recent progress on the molecular organization of myelinated axons. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 2002, 7, 1-12.
- Sherman D. L., Fabrizio C., Gillespie C. S. & Brophy P. J., Specific disruption of a Schwann cell dystrophin-related protein complex in a demyelinating neuropathy. *Neuron*, 2001, 30, 677-687.
- Sherman D. L., Tait S., Melrose S., Johnson R., Zonta B., Court F. A., Macklin W. B., Meek S., Smith A. J., Cottrell D. F. & Brophy P. J., Neurofascins are required to establish axonal domains for saltatory conduction. *Neuron*, 2005, 48, 737-742.
- Srinivasan Y., Elmer L., Davis J., Bennett V. & Angelides K., Ankyrin and spectrin associate with voltage-dependent sodium channels in brain. *Nature*, 1988, 333, 177-180.
- Stolinski C., Breathnach A. S., Thomas P. K., Gabriel G. & King R. H., Distribution of particle aggregates in the internodal axolemma and adaxonal Schwann cell membrane of rodent peripheral nerve. *J. Neurol. Sci.*, 1985, 67, 213-222.
- Suter U. & Scherer S. S., Disease mechanisms in inherited neuropathies. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2003, 4, 714-726.
- Tait S., Gunn-Moore F., Collinson J. M., Huang J., Lubetzki C., Pedraza L., Sherman D. L., Colman D. R. & Brophy P. J., An oligodendrocyte cell adhesion molecule at the site of assembly of the paranodal axo-glia junction. *J. Cell Biol.*, 2000, 150, 657-666.
- 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, 839-858.
- Traka M., Dupree J. L., Popko B. & Karageorgos D., The neuronal adhesion protein TAG-1 is expressed by Schwann cells and oligodendrocytes and is localized to the juxtaparanodal region of myelinated fibers. *J. Neurosci.*, 2002, 22, 3016-3024.
- Traka M., Goutebroze L., Denisenko N., Bessa M., Nifli A., Havaki S., Iwakura Y., Fukamauchi F., Watanabe K., Soliven B., Girault J. A. & Karageorgos D., Association of TAG-

- 1 with Caspr2 is essential for the molecular organization of juxtaparanodal regions of myelinated fibers. *J. Cell Biol.*, 2003, 162, 1161-1172.
- Trapp B. D., Andrews S. B., Wong A., O'Connell M. & Griffin J. W., Co-localization of the myelin-associated glycoprotein and the microfilament components, F-actin and spectrin, in Schwann cells of myelinated nerve fibres. *J. Neurocytol.*, 1989, 18, 47-60.
- Tsukita S. & Furuse M., Claudin-based barrier in simple and stratified cellular sheets. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2002, 14, 531-536.
- Waxman S. G. & Ritchie J. M., Molecular dissection of the myelinated axon. *Ann. Neurol.*, 1993, 33, 121-136.
- Yamada H., Denzer A. J., Hori H., Tanaka T., Anderson L. V., Fujita S., Fukuta-Ohi H., Shimizu T., Ruegg M.A. & Matsumura K., Dystroglycan is a dual receptor for agrin and laminin-2 in Schwann cell membrane. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 23418-23423.
- Young P., Boussadia O., Berger P., Leone D.P., Charnay P., Kemler R. & Suter U., 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, 341-351.
- Yu F. H. & Catterall W. A., Overview of the voltage-gated sodium channel family. *Genome Biol.*, 2003, 4, 207.
- Yu F. H., Westenbroek R. E., Silos-Santiago I., McCormick K. A., Lawson D., Ge P., Ferreira H., Lilly J., DiStefano P. S., Catterall W. A., Scheuer T. & Curtis R., Sodium channel  $\beta 4$ , a new disulfide-linked auxiliary subunit with similarity to  $\beta 2$ . *J. Neurosci.*, 2003, 23, 7577-7585.
-