

# Périaxine

## INTRODUCTION

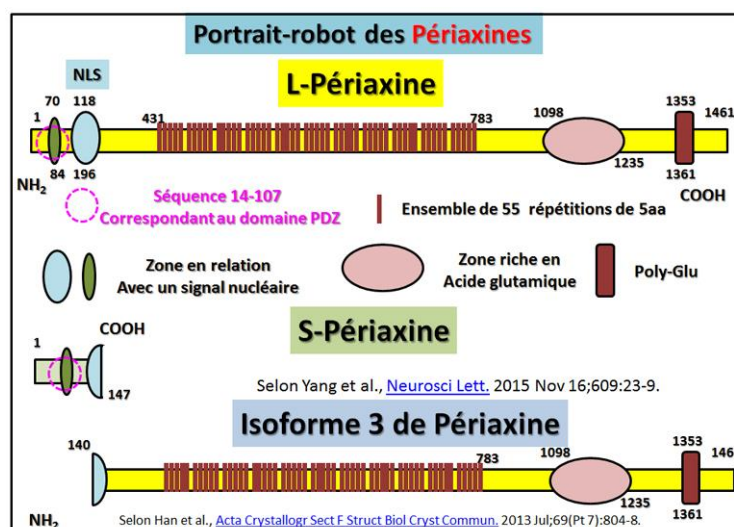
En 1994 une [nouvelle protéine d'environ 147 kDa provenant des cellules de Schwann](#) semble avoir un rôle possible dans les structures axonales. Cette nouvelle protéine est principalement localisée dans la zone des membranes périaxonales spécialisées dans la myélinisation des cellules de Schwann, et par sa localisation elle sera **baptisée la Périaxine**. La Périaxine est relativement abondante dans cette structure membranaire.

## La Périaxine

Tableau récapitulatif des séquences de la Périaxine			
Protéine	PM	Gène Locus	Distribution
L-PRX	155 kDa	19q13.3-q13.2	Membrane et cytoplasme
S-PRX	16 kDa	idem	idem

On va en déterminer le locus puis la séquences, informations qui sont réunies dans un tableau présenté ci-contre/ On peut également consulter pour plus de détails le lien Swissprot suivant : [Q9BXM0](#)

On pourra alors dresser un portrait-robot de cette protéine qui possède plusieurs particularités comme cela est indiqué dans le schéma présenté ci-contre. En fait il existe au sein de cette séquence des zones répétitives de 5 résidus.



On dénombre 55 répétition de 5 aa comme étant soit (LVMAG), (PSREQC), (EDKL) (LIVMAP) et (AQKHRPE) qui possèdent entre eux des espaceur constitué par les résidus (LV) –P-(KER) . L'ensemble de ces répétitions couvre la séquence des résidus 431 à 783.

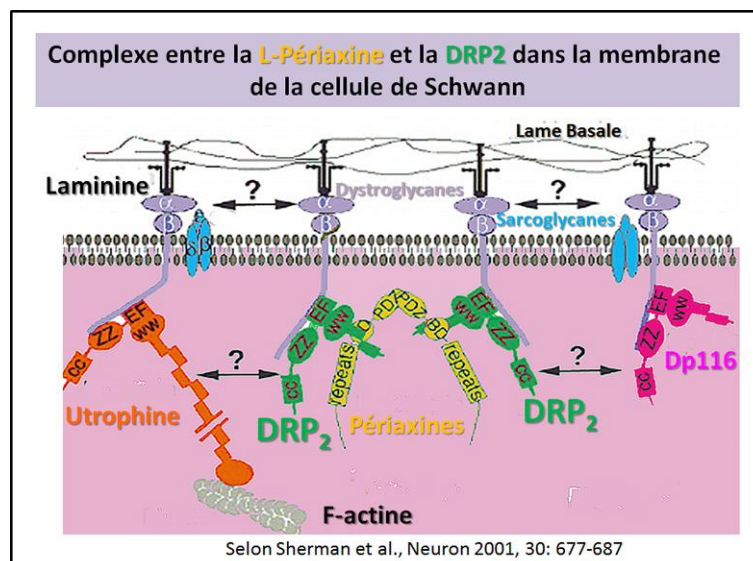
## Distribution et rôle de la Périaxine

Dès 1995, on va identifier la **zone d'expression de la Périaxine** comme étant nécessaire pour la myélinisation des cellules de Schwann avec pour bût la modulation par des interactions axone-et cellule gliale et une [localisation polarisée au cours du développement](#).

En 1997, les études chez la **souris permettent d'identifier le locus du gene** codant pour la [Périaxine sur le chromosome 7](#), une protéine localisée au niveau de la cellule de Schwann.

En 1998, [On va identifier 2 isoformes de Périaxine](#). Il existe en effet 2 ARM messenger de 4,6 et 5,2 kilobases respectivement qui conduisent respectivement à **2 types de Périaxines** dites **la forme L (longue) et la forme S (courte = Small)** avec des poids moléculaires de **147 et 16 kDa** respectivement. La **forme S** (courte) possède une forte homologie avec la forme L (longue) sur les 129 premiers résidus puis ensuite diverge pour se composer de seulement 21 résidus supplémentaires et un codon stop de terminaison. Chez la souris on va identifier **un domaine PDZ** situé dans la **partie N-terminale** de ces 2 entités longue et courte de la Périaxine et correspondant à la **séquence 14 à 107**.

En 2000 c'est dans le [noyau de la cellule de Schwann que la Périaxine localise sa zone des résidus 118 à 196](#) avec **3 séquences fortement basique** qui indiquent une zone de signal de localisation nucléaire (nuclear localization signal (NLS)).

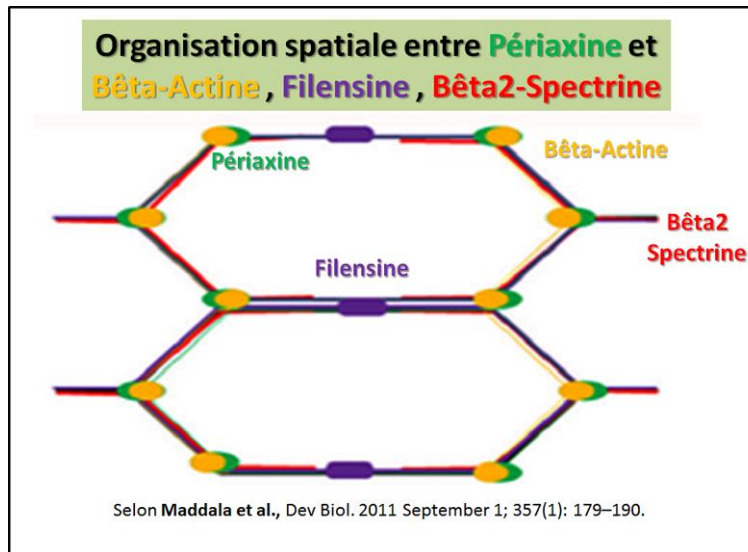


En 2001, de nouvelles données permettent d'identifier qu'une [perturbation spécifique d'un complexe protéique lié à la dystrophine](#) existait dans les cellules de Schwann et en impliquant la Périaxine pouvait conduire à une neuropathie démyélinisante. Un schéma général permet d'une part d'illustrer ce concept et d'autre part de matérialiser la possibilité d'un dimère de Périaxine via la zone N-terminale de la protéine

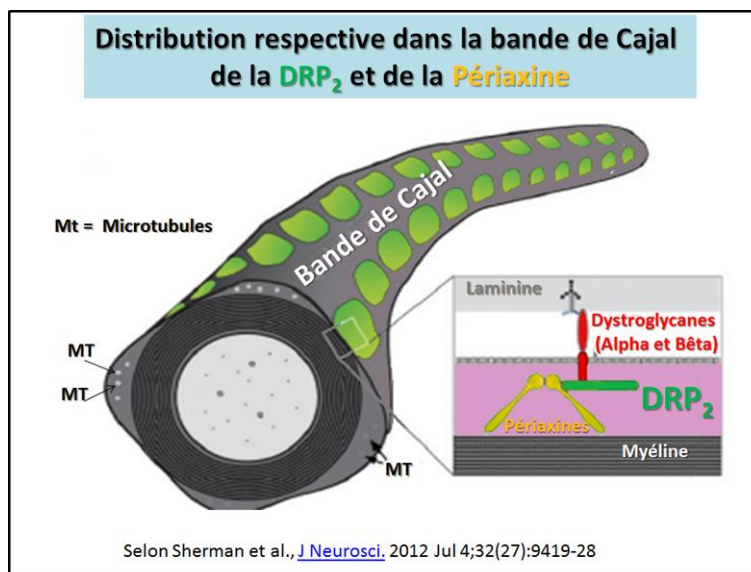
En 2002, la **fonction du gène codant pour la Périaxine** est mieux définie [au cours de la réparation nerveuse dans un modèle de CMT4F](#), (pathologie dite de Charcot-Marie-Tooth et Dejerine-Sottas).

En 2003, la [régulation de l'expression de la Périaxine au niveau de la myéline](#) fournit la preuve pour une implication du [facteur de croissance précoce -Krox-20](#) dans la voie de

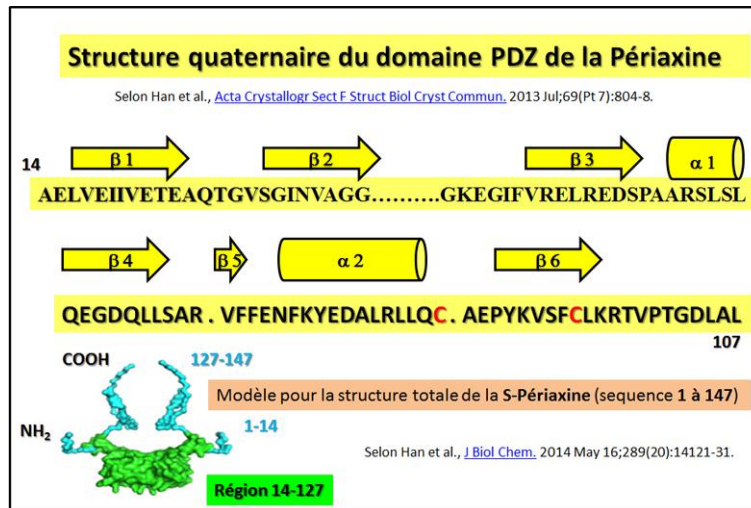
signalisation en relation avec la myéline de manière indépendante dans les cellules de Schwann.



Puis en 2011 on va enfin définir que la Périaxine se trouve requise pour [une géométrie hexagonale de l'organisation des membranes](#) formant les fibres des lentilles matures. Un schéma directement issu de ce travail permet de visualisé une telle organisation membranaire de la Périaxine au sein de ce tissu comme cela est présenté ci-contre.

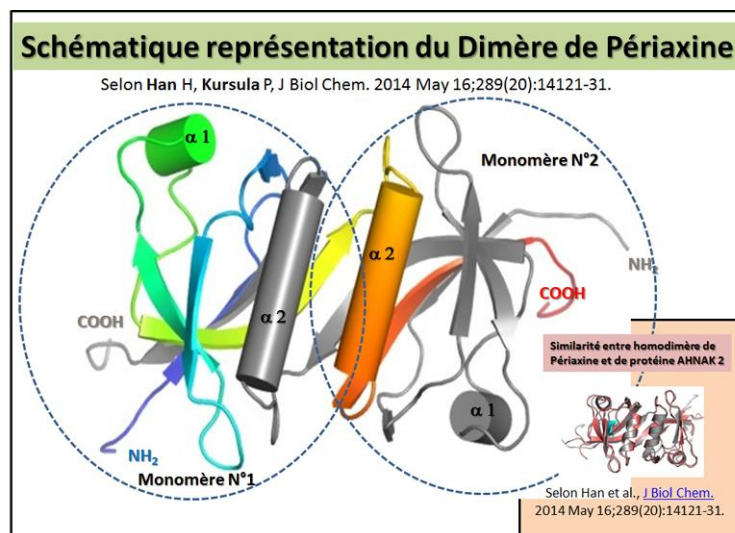


En 2012, la protéine dite Drp2 et la Périaxine avec le Dystroglycane se forment au niveau des bandes de Cajal mais ont des [rôles distincts dans la croissance des cellules de Schwann](#). Un schéma général résume la **localisation** de ces différentes protéines et en particulier la **place de la Périaxine**.



C'est seulement récemment en 2013 qu'une analyse [cristallographique préliminaire du domaine PDZ de la Périaxine](#), qui est situé dans la partie N-terminale de cette protéine, permet de mieux comprendre par sa distribution nerveuse périphérique abondante sa relation avec les neuropathies humaines en cas d'altération. La séquence 14-107 est déduite quant à son alternance en structures tels les feuillets Bêta et les hélices Alpha numéroté dans leur ordre séquentiel de présence sur cette séquence comme le montre l'illustration présentée ci-contre et directement issue de l'article en référence.

Puis en 2014, une [nouvelle étude permet de mieux définir sur la forme longue de la Périaxine \(L-Périaxine\) le processus d'exportation nucléaire](#) impliquant le signal d'exportation et la relation avec le domaine PDZ.



La Périaxine tout comme la nucléoprotéine 2 AHNK forment [des homodimères entrelacées qui présentent une forte similarité](#). Des illustrations permettent comme l'indique le schéma présenté la forte similarité de ces 2 complexes former par une homodimérisation de l'une ou l'autre de ces protéines. L'analyse détaillée permet de définir les ressemblances et les différentes entre ces 2 complexes dimérique de Périaxines d'une part ou de AHNK2 d'autre part.

En 2015, il est mis en évidence la [participation du domaine N-terminal PDZ pour une association](#) entre les formes **longue et courtes de Périaxine** (types L et S).

## Avancées depuis 2016

Dans ce travail c'est la forme dite [de l'Ankyrine-B qui permet une maintenance membranaire de la Périaxine](#) et ce contact est nécessaire pour le maintien de **forme hexagonale et de la mécanique de ces cellules particulières** que sont les cellules de la lentille de l'œil.

Cette analyse précise l'existence d'une [liaison Intermoléculaire impliquant un pont disulfure](#) dans le processus de la dimérisation de la forme S-Périaxine avec la **participation des résidus Cys88 et CYS139**.

## La Périaxine et les pathologies

Dès l'année 2000 une [démýélinisation périphérique et un comportement de la douleur neuropathique](#) est observé chez les **souris déficientes en Périaxine**. Puis en 2001, on va [découvrir des mutations sur la Périaxine](#) qui sont associées au développement d'une **neuropathie récessive dite de Dejerine-Sottas**. Par ailleurs, une [mutation dans la séquence de la Périaxine](#) est découverte comme responsable de la pathologie dite **CMT4F**, une forme autosomique récessive de la **maladie de Charcot-Marie-Tooth**.

Progressivement de **nombreuses études** vont concerner dès 2002, la [maladie de Charcot-Marie-Tooth](#) et les neuropathies apparentées avec des études précises sur la **distribution de mutation et la relation génotype-phénotype**. Cependant [on va observer que les mutations](#) sur la Périaxine provoquent un large spectre de **neuropathies démýélinisantes**. Par ailleurs, des [anticorps anti-L-Périaxine vont être détectés dans le sérum des patients atteints de neuropathie périphérique](#) et vont produire des déficits de conceptions nerveuses sensorielles expérimentales.

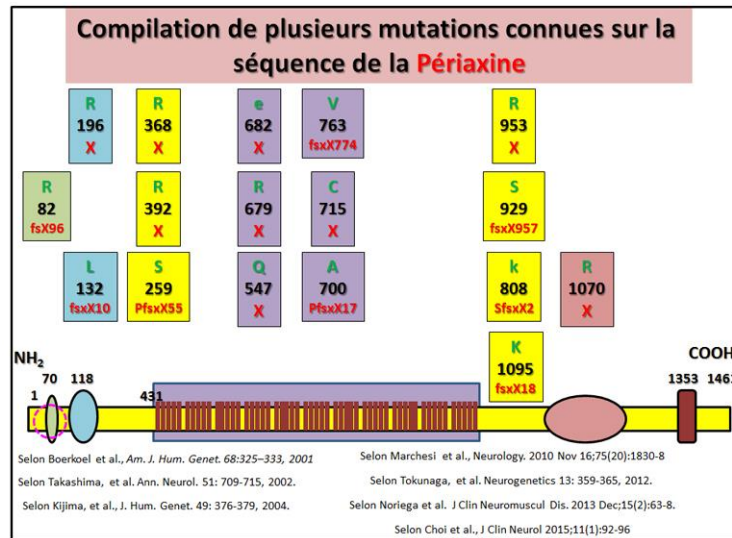
Durant l'année 2004, il est confirmé que [des mutations sur la Périaxine sont responsables](#) de l'**apparition précoce, mais avec une progression lente** de la maladie de Charcot-Marie-Tooth. De toutes ces études il **en résulte l'identification** de [formes autosomiques récessives de la maladie de Charcot-Marie-Tooth](#).

Puis en 2005, il est établi un [profil type de la maladie de Charcot-Marie-Tooth](#) associé avec les **diverses mutations connues sur la Périaxine**. Alors c'est l'apparition de plusieurs premiers bilans sur la maladie de [Charcot-Marie-Tooth](#), et sur les **diverses formes autosomiques récessives** de la maladie.

Une année plus tard des résultats indiquent une nouvelle mutation (**S399fsx410**) dans le **gène de la Périaxine** en connexion avec cette [maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 4F](#). Puis c'est un bilan au niveau de [la population japonaise](#) pour les **mutations sur la Périaxine**.

Cependant une nouvelle analyse de la [neuropathologie associée avec la maladie de Charcot-Marie-Tooth](#) démontre l'existence de troubles connexes, et il est finement analysé les [patho - mécanismes de protéines mutantes](#) dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth. On trouve alors une revue qui traite [plus particulièrement des cellules de Schwann](#) et de la pathogenèse héritée et des neuropathies sensorielles observées (maladie de Charcot-Marie-Tooth).

En 2008, chez la souris déficiente en Périaxine on observe une [rénovation des terminaisons nerveuses motrices](#) au cours de la démyélinisations des axones. Une nouvelle étude permet de rapporter [une délétion de 71 nucléotides](#) dans le gène de la Périaxine chez un patient Roumain avec l'apparition précoce mais lentement progressive de la démyélinisation de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

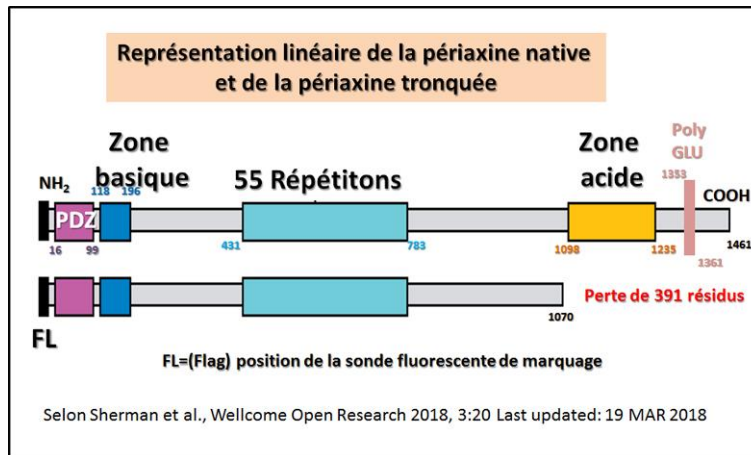


Puis cela sera l'identification de **deux nouvelles mutations** dans les gènes GDAP1 et [PRX \(Périaxine\)](#) en relation avec [l'apparition précoce du syndrome](#) de Charcot-Marie-Tooth. C'est alors une revue de [2010 qui donne une large liste des mutations détectées](#) sur la séquence de la Périaxine avec en particulier quatre nouveaux cas de neuropathie et une revue de la littérature sur la Périaxine en général. un schéma récapitulatif compile l'ensemble de ces informations en y incluant les plus récentes qui seront référencées chronologiquement sur la figure et dans le texte ci-dessous. Le schéma général quant à lui sera intégré ci-contre.

En 2011, c'est de nouveau **des mutations qui concernent d'une part la Périaxine** mais aussi le gène codant pour la [MTMR2](#) qui sont décrits dans ce travail comme [responsables de formes inhabituelles phénotypes de la maladie de Charcot-Marie-Tooth](#). Puis de **nouveau en 2012**, il est question de [l'apparition tardive de la maladie de Charcot-Marie-Tooth 4F](#) qui est causée par une **mutation du gène codant pour la Périaxine**.

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT4F) est bien [associée à des mutations sur la Périaxine](#) comme le démontre cette étude plus récente de 2013 avec une analyse clinique, électro-physiologiques et génétique sur 24 patients. Toujours plus de découvertes avec une **nouvelle mutation dans le gène codant pour la Périaxine**. Cette dernière est associée avec la Maladie de Charcot Marie Tooth chez un [jeune mâle de Porto Rico](#). Puis en 2015, chez une [famille de Corée atteinte de la neuropathie dite de d Dejerine-Sottas](#), il est rapporté l'existence d'un **nouveau composé hétérozygote de mutation nonsense** qui concerne la séquence de la **Périaxine**. Par ailleurs c'est l'absence de la [protéine dite dystrophine Related Protein-2](#) (DRP2) qui est rapportée comme perturbant l'organisation des bandes Cajal chez un patient atteint de la maladie de Charcot-Marie-Tooth.

**Dernièrement en 2016**, un travail rapporte l'identification d'une variante dans la **séquence de la Périaxine (PRX)** chez une [famille chinoise avec une cataracte congénitale](#). Ce résultat est alors obtenu par séquençage de l'Exome.

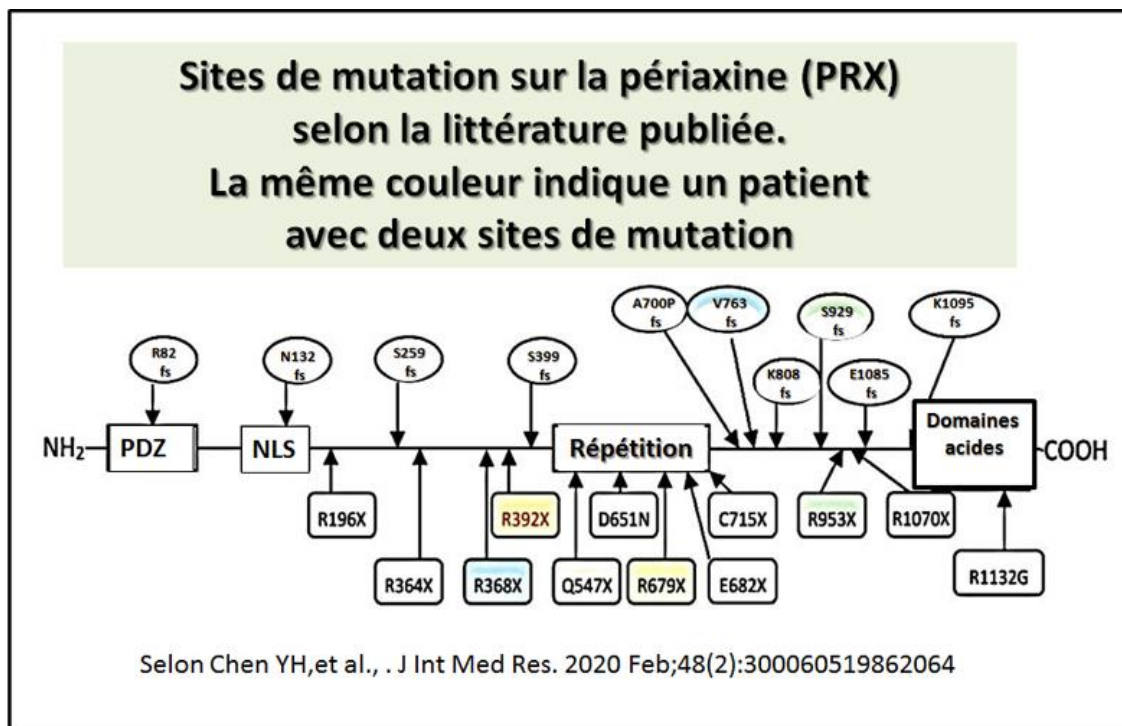


**En 2018**, ce travail présente un modèle murin [de la maladie de Charcot-Marie-Tooth 4F qui révèle le rôle de l'extrémité C-terminale de la périaxine](#) dans la formation et la stabilisation des bandes de Cajal. Il est connu que la périaxine (Prx) interagit avec la protéine baptisée DRP2 pour former un complexe d'adhésion qui implique le dystroglycane qui joue le rôle de récepteur de la laminine. Dans ce travail c'est la troncation C-terminale de la périaxine qui va perturber la surface axonale de la gaine de myéline au niveau de la membrane plasmique de cellules de Schwann. Il se forme normalement un complexe Prx / Drp2 / Dag qui sera perturbé dans le cas de troncation et cela aura un impact dans l'évolution de la maladie de Charcot-Marie-Tooth 4F. Une illustration permet sur la structure linéaire de la périaxine d'illustrer les divers domaines ainsi que le type de constructions utilisées dans cette étude.

**En 2020**, cet article rapporte l'existence [d'une délétion de 71 nucléotides dans le gène de la périaxine](#) chez un patient italien présentant une CMT à démyélinisation lente progressive d'apparition tardive. Il est ainsi découvert chez un homme italien de 66 ans la présence d'une CMT démyélinisante à évolution lente et tardive. L'analyse moléculaire a été réalisée en utilisant un panel personnalisé contenant 39 gènes associés au phénotype CMT. Comme résultats: Le patient a hébergé à l'état homozygote la délétion PRX 71 nucléotidiques (c.3286\_3356del71, I1096fsX17). Les conclusions sont qu'il s'agit du premier rapport décrivant une telle mutation génétique dans une population d'origine non romani.

Le travail indiqué porte sur la présence de [l'Ezrin, une protéine qui interagit avec la L-périaxine](#) par un mode de contact dit «tête à tête et queue à queue» et cela influence la localisation de la L-périaxine dans la cellule de Schwann RSC96. Dans le système nerveux périphérique (SNP), les cellules de Schwann (SC) sont nécessaires pour la myélinisation des axones. La Périaxine (PRX), l'une des protéines de myélinisation exprimées dans les SC, est essentielle pour le développement normal et le maintien du SNP. En tant que membre de la famille des protéines ERM (ezrin-radixin-moesin), l'ezrin retient notre attention depuis leur lien avec la formation des nœuds de Ranvier. De plus, le PRX et l'ézrine sont co-exprimés dans des complexes cytosquelettiques avec la périplakine et la desmoyokine dans les cellules des fibres du cristallin. Dans la présente étude, nous avons observé que la L-périaxine et l'ézrine interagissaient en mode «tête-à-tête et queue-à-queue» dans la région SC RSC96 à NLS3 de la L-périaxine avec le sous-domaine F3 de l'interaction avec l'ézrine et la région de la L-périaxine (résidus 1368-1461) avec une interaction avec l'ézrine (résidus 475-557). Une mutation de l'ézrine imitant la phosphorylation a entraîné une accumulation de L-périaxine sur la membrane SC RSC96. Ezrin pourrait inhiber l'auto-association de la L-périaxine, et la surexpression de l'ézrine chez les rats atteints de lésions du nerf sciatique pourrait faciliter la réparation de la gaine de myéline altérée. Par conséquent, l'interaction entre la L-périaxine et

l'ézrine peut adopter une forme proche pour compléter l'accumulation de protéines et participer au maintien de la gaine de myéline.(voir le schéma figure n°9) de l'article en référence



Par ailleurs un nouvel article donne une [nouvelle mutation du gène Périaxine causant la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 4F](#). La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est la neuropathie héréditaire la plus fréquente. Les mutations du gène de la périaxine (PRX) peuvent causer le CMT de type 4F, une neuropathie autosomique récessive, qui se caractérise cliniquement par une atrophie et une faiblesse musculaires distales lentement progressives, avec une déformation en pes cavus du pied et l'absence de réflexes tendineux profonds. À ce jour, des dizaines de rapports de mutations PRX ont été publiés dans le monde entier, mais aucun n'a été rapporté chez des patients chinois. Nous décrivons ici un garçon chinois de 14 ans atteint d'une neuropathie caractérisée par une faiblesse et une atrophie lentement progressives des membres, ainsi que par une ataxie sensorielle, et dont le taux de protéines cérébrospinales était de 1627 mg/l. L'analyse génétique a permis d'identifier un nouvel homozygote, qui est à l'origine de la mutation de PRX. L'analyse génétique a identifié une nouvelle mutation homozygote, c.1174C>T (p.R392X), dans l'exon 6 de la PRX, ce qui constitue le premier cas de ce type enregistré en Chine. Une illustration présente les sites de mutation de la PRX selon la littérature publiée. La même couleur indique un patient avec deux sites de mutation.

**En 2021**, cet article présente [l'effet de la supplémentation alimentaire en octacosanol qui améliore la fatigue induite par l'exercice et son mécanisme moléculaire](#). Plusieurs publications rapportent que l'octacosanol (OCT) a différentes fonctions biologiques. Cette étude a été conçue pour évaluer l'effet antifatique et le mécanisme moléculaire de l'octacosanol (200 mg/(kg jour)) dans des modèles de fatigue induite par l'exercice forcé de souris mâles C57BL/6 entraînées. Les résultats ont montré que l'octacosanol améliorait les



activités autonomes des souris, la force de préhension des membres antérieurs et l'endurance à la nage, et que les niveaux de glycogène hépatique (LG), de glycogène musculaire (MG), d'acide lactique sanguin (BLA), de lactate déshydrogénase (LDH), de superoxyde dismutase (SOD) et de glutathion peroxydase (GSH-Px) étaient également régulés. Les résultats de l'analyse des gènes ont montré que le traitement par OCT augmentait la régulation de 29 gènes, tandis que 38 gènes étaient régulés à la baisse dans le tissu gastrocnémien. Les analyses de l'ontologie des gènes (GO) ont indiqué que ces gènes enrichissaient les fonctions liées à la myofibrille, à la fibre contractile et à l'activité de l'adénosinetriphosphatase (ATPase) dépendante du calcium. **La supplémentation en octacosanol a ajusté de manière significative les niveaux d'expression de l'ARN messager (ARNm) et des protéines liés à la performance de la fatigue.** L'octacosanol a un effet atténuant observable dans les modèles de fatigue induite par l'exercice, et son mécanisme moléculaire peut être lié à la régulation du motif tripartite 63 (Trim63), de la périaxine (Prx), de la sous-unité  $\alpha 1$  H (Cacna1h) du canal calcique voltage-gated, et de l'expression de la protéine C de liaison à la myosine (Mybpc3).

**En 2022**, il est présenté [ici un rapport sur un cas particulier](#) : **Schwannome de type neuroblastome chez un chat domestique à poil court.** L'examen macroscopique effectué après l'ablation chirurgicale a révélé une masse discrète, profonde, sous-cutanée, discoïde, d'un diamètre compris entre 0,5 et 0,7 cm, ferme et blanche de façon diffuse. Histologiquement, la masse était bien délimitée, partiellement encapsulée et élargissait le pannicule carnassier. Elle était composée de rosettes géantes et serrées de cellules fusiformes disposées radialement et empilées en une à dix couches, avec des noyaux palissadiques en périphérie, des processus cytoplasmiques fibrillaires orientés vers le centre et des fibres de collagène. **L'immunoréactivité de la laminine et l'examen ultrastructural ont mis en évidence une lame basale continue à l'extérieur de la membrane plasmique de chaque cellule néoplasique. Les cellules néoplasiques étaient immunoréactives pour la GFAP, la S100, la périaxine et la Sox-10 et étaient immunonégatives pour la synaptophysine, l'actine musculaire lisse et la pancytokératine.** Les résultats collectifs étaient compatibles avec un diagnostic de schwannome de type neuroblastome. Il s'agit du premier rapport vétérinaire de cette variante rare de schwannome bénin.

**En 2023**, il est présenté dans ce travail [le modèle d'appariement spatio-temporel d'Ezrine/Périaxiné impliqué dans la différenciation et la fusion des myoblastes et dans l'atrophie musculaire associée à la maladie de Charcot-Marie-Tooth.](#) Mécaniquement, la surexpression de l'Ezrine n'a pas modifié la sous-unité catalytique de la protéine kinase A gamma (PKA- $\gamma$  cat), la sous-unité régulatrice de la protéine kinase A I alpha (PKA reg I $\alpha$ ) ou les niveaux de PKA reg I $\beta$ , mais a augmenté les niveaux de PKA- $\alpha$  cat et de PKA reg II  $\alpha$ , conduisant à une diminution du ratio PKA reg I/II. L'inhibiteur de la PKA H-89 a remarquablement aboli les effets de la surexpression de l'ézrine sur l'augmentation de la différenciation/fusion des myoblastes. **En revanche, le knockdown de l'Ezrine par shRNA a significativement retardé la différenciation/fusion des myoblastes, accompagnée d'une augmentation du ratio PKA reg I/II, et les effets inhibiteurs ont pu être éliminés par l'activateur PKA reg N6-Bz-cAMP.** Par ailleurs, la surexpression de l'Ezrine a favorisé la spécialisation des fibres musculaires de type I, accompagnée d'une augmentation des niveaux de NFATc2/c3 et d'une diminution des niveaux de NFATc1.

## **En Conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **Les Périaxines** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **Les Périaxines** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

**Protéine** PERIAXIN; [PRX](#)

**Pathologies associées:**CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE, DEMYELINATING, TYPE 4F; [CMT4F](#)

**Autres Pathologies associées:**DEJERINE-SOTTAS SYNDROME; DSS; CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE, TYPE 3; CMT3; HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY TYPE III; HMSN3; DEJERINE-SOTTAS NEUROPATHY; [DSN](#)