

# Rééline

## INTRODUCTION

Déjà depuis les années 1950, les études portant sur le cortex cérébral au cours du développement bénéficient d'une souris modèle présentant une mutation autosomale récessive portant sur le chromosome 5 et identifiée par Falconer depuis 1951. Plus tard dans les années 1970 il était acquis que les souris mutantes dites « Reeler » montraient des changements bien spécifiques dans le cerveau, comprenant un hippocampe anormal et une altération au niveau de la fascia Dentata. Puis seulement 40 ans plus tard, en 1995, les études sur le développement du cerveau chez la souris permettaient dans un premier temps de cerner un locus sur son chromosome 5 en relation avec un gène candidat pour son importance dans la neurobiologie du développement.

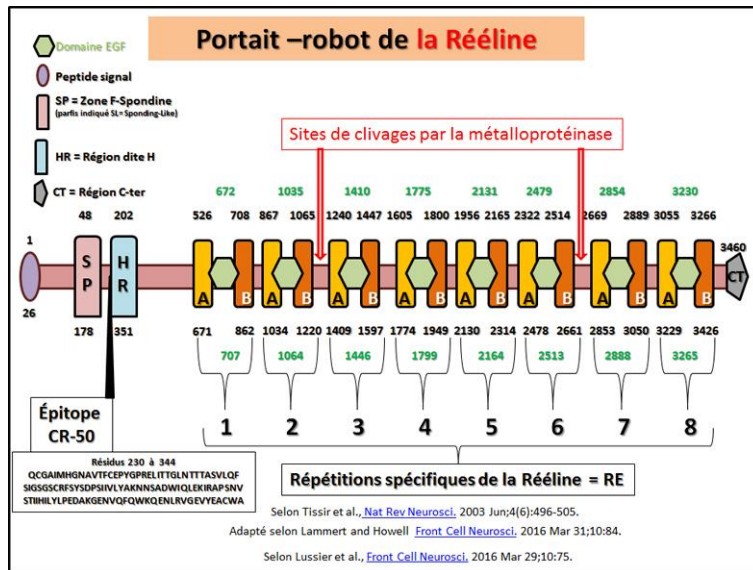
Alors cette année-là (1995) on va identifier une nouvelle protéine de la matrice extracellulaire impliquée dans la stratification du cerveau que l'on va **baptisée la Rééline**.

## La Rééline

Tableau récapitulatif des séquences de la Rééline			
Protéine	PM	Gène Locus	Distribution
RELN	388 kDa	7q22	SNC

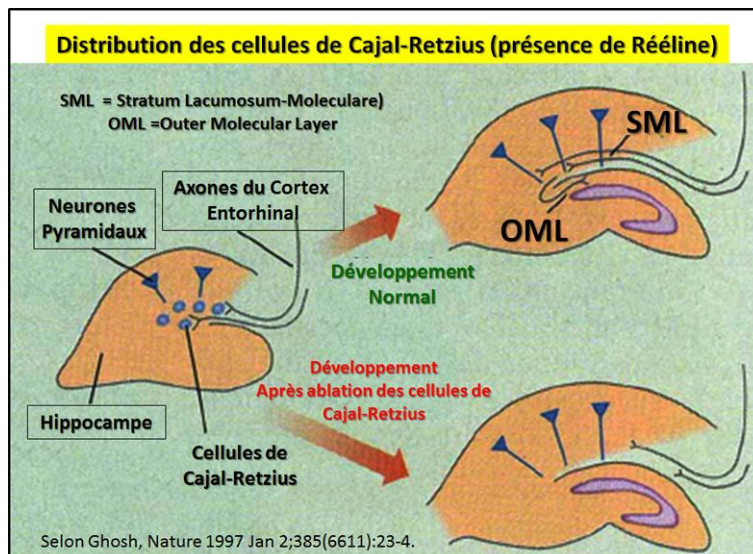
Les données de séquences furent alors obtenues et on peut consulter le tableau ci-contre comme le lien suivant pour plus de détails dans la base de données SwissProt : [/P78509](#)

Dans les années 1970-1980 la souris mutante « Reeler » est intensément étudiée quant au développement de son système neveux , aussi bien pour un développement anormal du noyau du nerf facial que pour une organisation architecturale et hodologique du son cervelet. Des études plus poussées concernent plus particulièrement le développement embryonnaire du cervelet de cet animal



Puis en 1995 le gène « Reeler » est ciblé, il encode pour une [protéine possédant un motif dit « EGF-like »](#) et les diverses données de structures permettront de dresser un portrait-robot comme présenté ci-contre sur lequel les données les plus récentes auront été intégrées.

Par ailleurs cette même année [il y a détection d'un point](#) de rupture dans le gène codant pour la protéine Rééline chez la souris



**En 1997**, il est identifié [que la Rééline est une glycoprotéine sécrétée](#) que l'on rencontre dans le système nerveux et qui va être reconnue par l'anticorps monoclonal CR-50. Au niveau des Axones il va être identifié diverses voies d'expression de la Rééline. Ainsi, au niveau d l'hippocampe une [ablation des cellules dites de « Cajal-Retzius » conduisent à une innervation réduite](#) et cela pourrait être due à l'absence de la Rééline qui dans une situation normale participe au développement de l'axone. Une illustration permet de visualiser la situation normale et le cas de l'ablation avec ses conséquences sur le SML (=Stratum Lacunosum-Moleculare) et sur la couche dite OML (=Outer Molecular Layer).

## Rôle de la Rééline

**En 1997**, il est défini que la Rééline joue [un rôle important dans les cellules de Cajal-Retzius](#) au cours du développement des connexions hippocampiques . La même année c'est [le gène de la Rééline humaine](#) qui est isolé , séquencé et cartographié sur le chromosome 7. C'est ensuite un rapport sur l'action de [la Rééline dans la stratification des neurones corticaux](#) au niveau du cerveau qui est clairement investie. Puis une étude au cours [du développement du cerveau chez la souris](#) , c'est 'expression des ARNm correspondant à la Rééline qui est soigneusement rapportée.

On va alors posséder un **anticorps monoclonal dont le sigle est CD-50** à partir de 1995. En fait un polyclonal obtenu chez le lapin sera obtenu en utilisant comme antigène la séquence de la **Rééline correspondant aux résidus 1144–1163**, et dans le même travail un autre anticorps polyclonal obtenu chez le lapin sera également purifié par affinité comme correspondant à la séquence 3443–3461 de la Rééline. Puis c'est la mise en évidence de [la régulation de l'alignement des cellules de Purkinje par la Rééline](#) qui sera alors révélée par l'utilisation de l'anticorps CR-50.

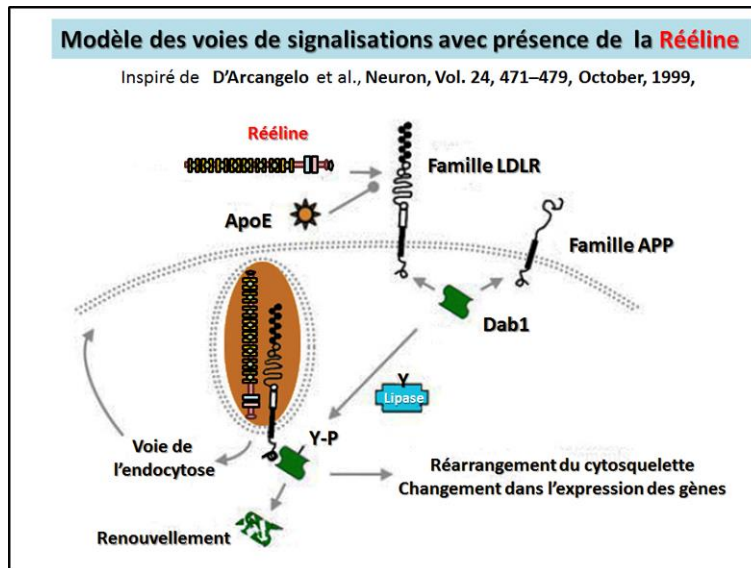
Par ailleurs il y aura mise en évidence de la [perturbation du développement de l'hippocampe in vivo](#) par ce même anticorps monoclonal CR-50 dirigé contre la Rééline. On pourra alors définir [un double rôle pour la Rééline](#) dans **les cellules de Cajal-Retzius** et au cours du développement cortical. Dans ce travail on pourra consulter de nombreux schémas sur l'organisation architecturale des neurones au sein de ces cellules Ainsi on va établir que [l'expression de la Rééline joue un rôle très important](#) au cours du développement embryonnaire puis à l'âge adulte dans le cerveau chez la souris. Cette étude sera en particulier une suite de coupe histologique relativement abondante qui supporte ce rôle.

**En 1998**, selon ce travail, la **Rééline** est préférentiellement exprimé dans les neurones synthétisant l'**acide gamma-aminobutyrique** [dans le cortex et l'hippocampe](#) chez des rats adultes.

Il sera alors réalisé un premier bilan sur le [rôle de Rééline dans le contrôle du développement du cerveau](#). Cette autre étude **révèle la distribution d la Rééline au cours du développement prénatal des neurones immuno-réactifs** dans le **néocortex humain**. **Cet autre travail** suggère que la protéine Dab1 ([Disabled homolog de type1](#)) s'accumule en l'absence d'un signal apporté par la Rééline Ainsi ces résultats indiquent que la protéine Dab1 fonctionne en aval de la Rééline dans une [voie de signalisation qui contrôle le positionnement cellulaire](#) dans le cerveau en développement.

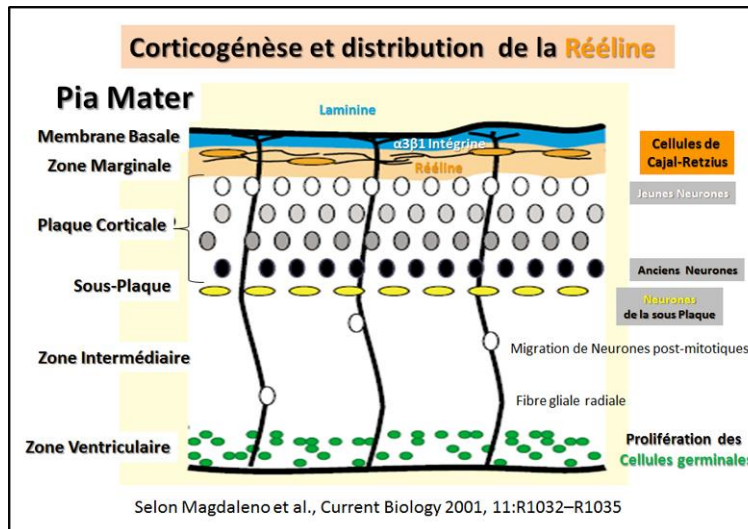
Le facteur dit « BDNF » (= [Brain-derived neurotrophic factor](#)), régule l'expression des Réélines au [cours du développement cellulaire des cellules de Cajal-Retzius](#) dans le cortex cérébral. La présence des cellules de Cajal-Retzius et la présence au sein de ces cellules de la Rééline est identifiée et analysée soigneusement quant à la participation d'un [tel arrangement dans la formation de couches](#) au niveau du cortex cérébral et de l'hippocampe.

En 1999, cette analyse démontre que la [Rééline participe au développement et à la synaptogenèse](#) des liaisons entre les couches entorhino-spécifiques de l'hippocampe. Ainsi il est défini que la Rééline est une cible qui [peut être traitée par une métalloprotéinase](#). Le clivage par une métalloprotéinase extracellulaire peut fournir une base pour mieux comprendre le mécanisme d'action de la Rééline. Cependant, l'enzyme en cause et la signification physiologique de ce phénomène restent à étudier davantage.



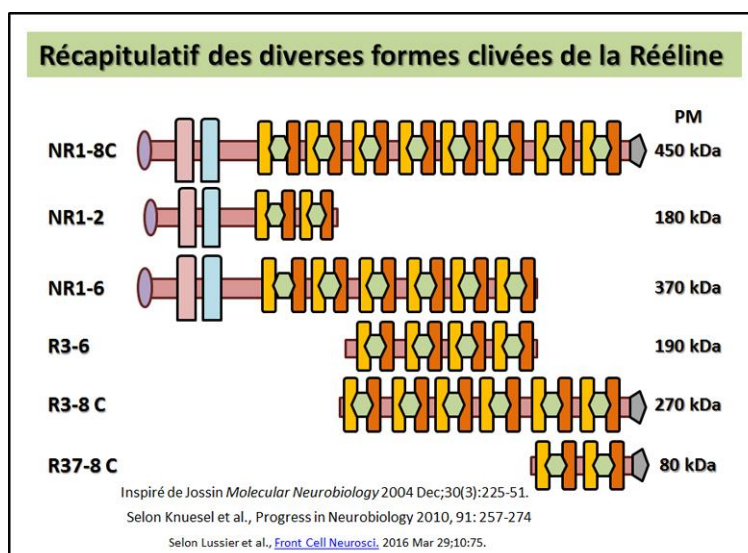
Cette étude vis à mettre en évidence l'évolution conservée du gène codant pour **la Rééline**, **ainsi que l'épissage alternatif** de cette protéine [pendant le développement du cerveau](#). Il est ensuite démontré que la Rééline est un [ligand naturel pour les récepteurs des lipoprotéines](#). La liaison de la Rééline aux récepteurs des lipoprotéines pourra être inhibée par la présence de l'[ApoE](#). La protéine Dab1 est en interaction avec la partie cytoplasmique du récepteur des lipoprotéines. Par endocytose l'ensemble Rééline-récepteur des lipoprotéines est internalisé dans une vésicule comme cela est décrit en détails dans l'article en référence. La voie de signalisation impliquant la Rééline peut également contribuer à des événements associés à la régénération neuronale ou la dégénérescence dans le cerveau adulte. Un schéma récapitulatif illustre un tel processus.

**En 2000**, la **voie de signalisation impliquant la Rééline** est une [étape importante pour le développement corticale](#) chez la souris comme le présente l'étude en référence. O y trouve en particulier les principaux partenaires de la Rééline connus à cette date, à savoir Dab1, VLDLR et ApoER2, qui constituent la voie de signalisation impliquant la Rééline. On trouve alors de nombreuses études sur le [développement du cerveau qui positionnent la Rééline](#) comme **un acteur central**, avec par ailleurs une relation spécifique du tandem Rééline /Dab1 pour la mise en [place du développement évolutif de la stratification corticale](#). Mais c'est en particulier cette année-là que [la structure actuellement connue de la Rééline](#) (3 nouveaux domaines) commence vraiment à être mieux connue comme cela est indiqué dans le portrait-robot présenté plus haut.



Puis en 2001, d'autres analyses reprennent plus particulièrement l'étude [du développement du cerveau: avec la relation entre les intégrines](#) et la voie de signalisation Rééline. Avec ce travail la localisation des Rééline est présentée dans la mise en place du cortex cérébrale avec la relation potentielle pour les Laminines et les intégrines comme cela est illustré dans l'article en référence avec les diverses légendes.

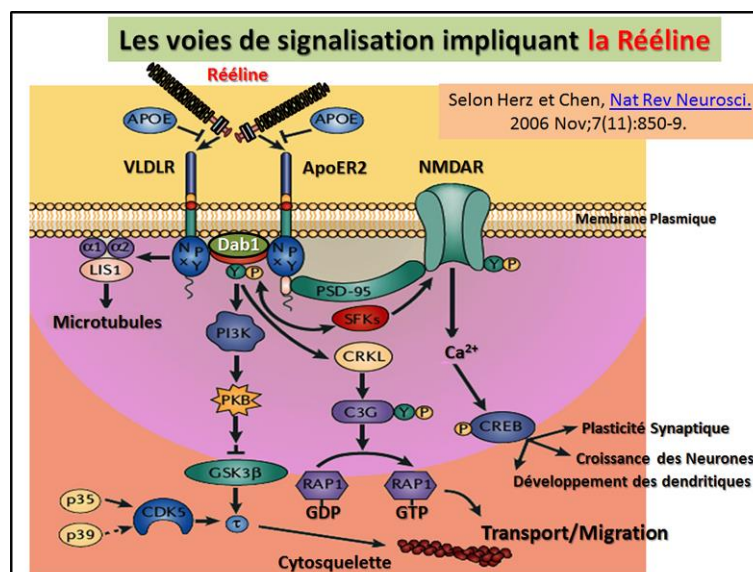
En 2002, cette analyse relève pour une des première fois le [rôle potentiel de la Rééline dans la pathologie de l'autisme](#). Puis une année plus tard ce sont **quelques développements récents** [sur la voie de signalisation impliquant la Rééline](#) qui permettent de mieux approfondir les connaissances dans ce domaine. Puis on va disposer d'un relativement [important bilan illustré sur la Rééline](#) et le développement du cerveau.



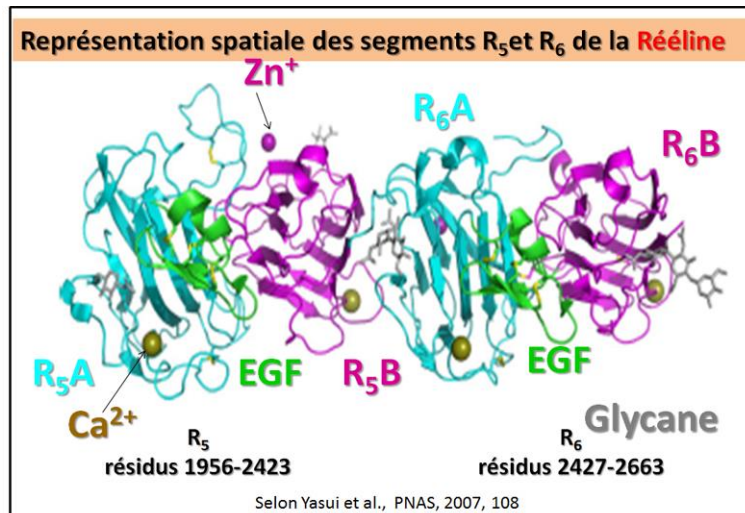
Puis en 2004, une étude détaillée présente des informations sur [la migration neuronale et le rôle de la Rééline](#) au cours du développement précoce du cortex cérébral. On trouvera en particulier dans cette étude un **schéma récapitulatif** des sites de clivages au sein de la Rééline ainsi que l'ensemble des fragments et entités plus courtes issues du même gène qui est apporté ci-contre.

Un constat est alors proposé et dressé comme quoi la [voie de signalisation impliquant Reelin-Dab1 et les Intégrines](#) pourrait être en interaction (à l'heure actuelle inconnue), un modèle dans lequel la **Rééline module les propriétés d'adhésion cellulaire** par des interactions avec l' **Intégrine alpha3beta1** bien que cela ne soit pas soutenu par des études génétiques sur l' Intégrine bêta1.

**En 2005**, 'est déjà une **large étude qui indique et informe sur la biologie et le rôle** connu alors pour [la Rééline en particulier pour son impact sur la santé et les potentielles maladies](#). Son rôle est indiqué comme important dans le domaine de l'apprentissage. La glycoprotéine qu'est la Rééline est sécrétée par les cellules de Cajal-Retzius et certaines cellules GABAergiques corticales comme celles hippocampiques et des cellules de granules cérébelleux. La Rééline peut lier avec ses récepteurs ApoER2 et VLDLR mais aussi avec l' Intégrine a3b1 directement, en initiant le système de signalisation dans les cellules effectrices, c'est-à-dire les cellules pyramidales corticales. Ensuite une cascade de signalisation conduit au regroupement des récepteurs provoquant la dimérisation / oligomérisation de la protéine Dab-1 et l'activation de Src-tyrosine kinase famille / Fyn-kinase menant à la phosphorylation de Dab-1 sur une Tyrosine, dans une boucle de rétroaction positive. L'interaction entre le complexe Dab-1, N-WASP et ARP 2/3, provoque la formation de filopodes qui sont Important dans les processus de migration cellulaire et de plasticité synaptique. Enfin, la phosphorylation d'une sous-population de Dab-1 provoque la dégradation de Dab-1 via l'ubiquitination, entraînant la terminaison de la cascade de signalisation qui implique la Rééline.

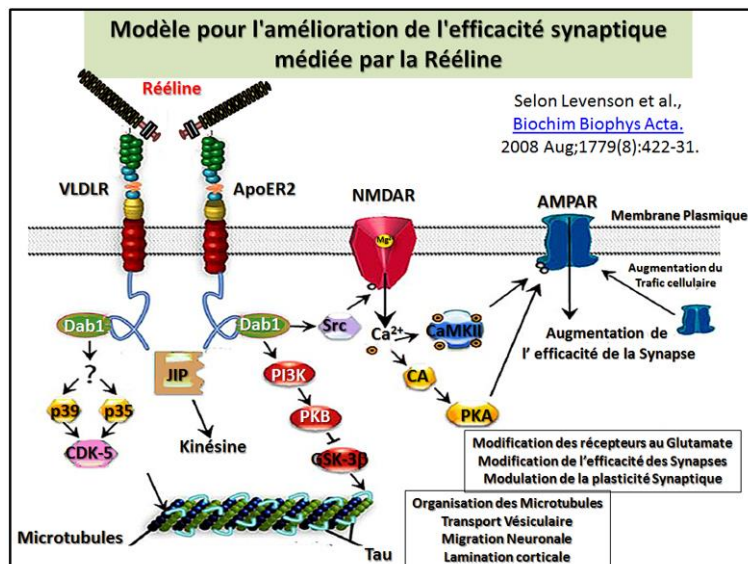


**En 2006**, cette analyse rapporte les progrès récents dans [la compréhension du rôle de la Rééline](#) dans la migration neuronale radiale, avec un accent particulier sur le gyrus denté. (Belles illustrations en couleurs). De plus il est découvert démontré que [la Rééline participe à la plasticité synaptique](#), et se trouve en association **avec les récepteurs lipoprotéiques**. La Rééline se lie aux récepteurs des lipoprotéines le VLDLR et l'APOER2, avec une affinité élevée à la surface cellulaire. La liaison de la Rééline aux récepteurs induit l'activation en retour de DAB1, une protéine adaptatrice qui interagit avec les motifs NPxY présents dans la partie « queue » de ces deux récepteurs (VLDLR et APOER2,). Le regroupement de DAB1 active les familles de Tyrosine kinases SRC – SFK, ce qui potentialise la phosphorylation de tyrosine de DAB1. Plus de détails dans l'article original et un schéma récapitulatif est présenté ci-contre.



En 2007, une analyse poussée permet d'obtenir en particulier la [structure spatiale d'un fragment de liaison au récepteur](#) (zone R5-R6 de la Rééline) et l'analyse mutationnelle de cette zone qui révèlent un mécanisme de reconnaissance similaire à celui des récepteurs endocytaires. Un schéma permet d'illustrer l'arrangement de cette portion de la Rééline.

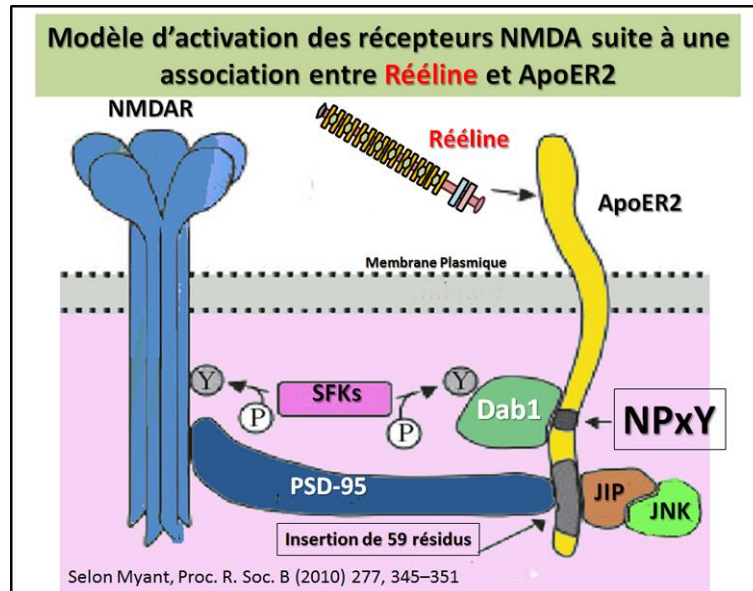
Le cristal contenait une molécule R5-R6 correspondant aux résidus 1956-2423 et 2427-2663 de la Rééline avec quatre chaînes de N-glycanes. Les sous-domaines de chaque répétition de la Rééline sont de couleur différente: A (cyan), EGF (vert) et B (magenta). Les ions Ca et Zn sont représentés respectivement par des sphères d'or et de violet. Des liaisons disulfures (jaune) et quatre chaînes N-glycanes (grises) sont indiquées dans ce modèle.



En 2008, le rôle de la Rééline est repris et [mis à jour pour la fonction synaptique chez l'adulte](#) et la régulation génétique et épigénétique du gène codant pour la Rééline. Dans ce travail un schéma propose un modèle pour l'amélioration de l'efficacité synaptique via la Rééline. La Rééline se lie à ses récepteurs constituants ApoER2 et / ou VLDLR sous la forme d'un dimère. Les deux récepteurs de la Rééline sont alors couplés à voies de signalisation intracellulaire impliquant la protéine Dab1. Une fois que la protéine Dab1 est activée, une série commence avec la cascade de signalisation Src, PI3K et CDK5. La Kinase Src phosphoryle des sous-unités de NMDAR sur des résidus Tyrosines, ce qui entraîne une

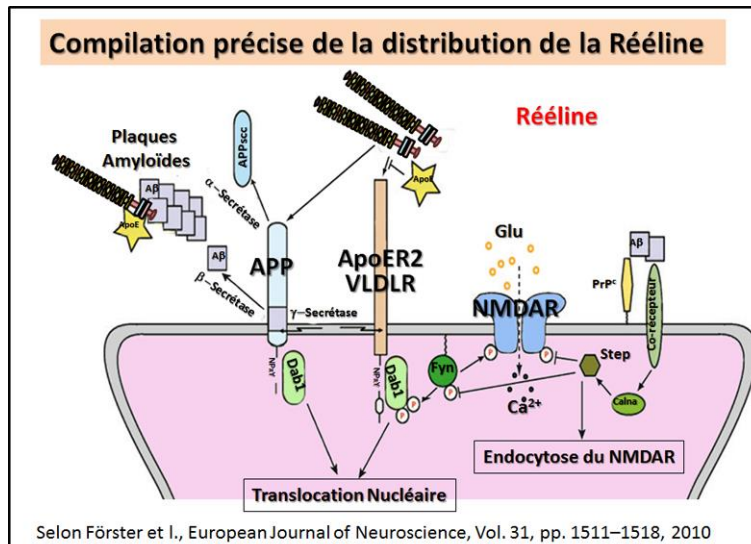
augmentation de la fonction de NMDAR. Cette voie est responsable de la stimulation induite par la Rééline de l'induction de la plasticité synaptique dépendant du NMDAR. Le schéma récapitulatif issu de cette analyse est présenté ci-contre

**En 2009**, ce sont les voies neuroendocriniennes que l'on [va décrire comme altérées dans l'autisme](#) avec un rôle très spécifique et particulier de la Rééline.

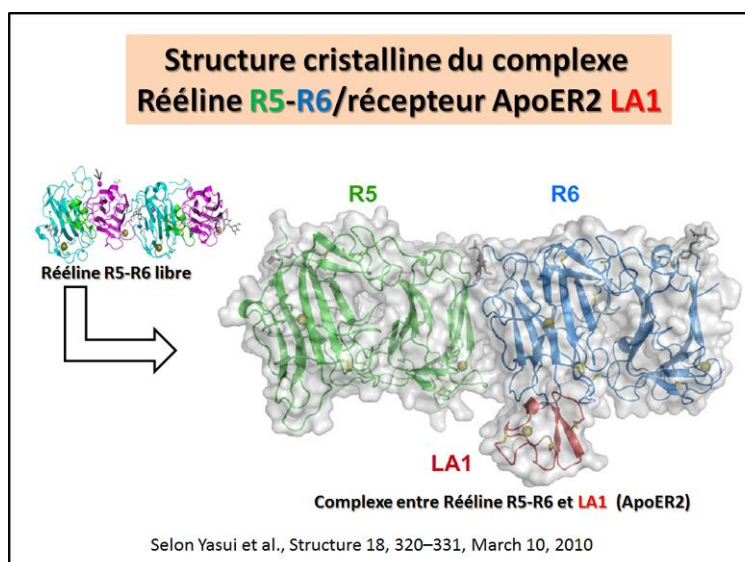


**En 2010**, une nouvelle analyse permet de mieux définir le rapport entre [la Rééline et le récepteur de type 2 de l'Apolipo-protéine E](#) (= ApoER2) dans le cerveau embryonnaire et mature: ainsi que les effets d'un changement évolutif dans le gène ApoER2. Dans ce travail on trouve un schéma qui propose **un modèle d'activation des récepteurs NMDA par la Rééline** en liaison avec le récepteur apoER2. La liaison de la Rééline à l'apoER2 conduit à la formation d'un complexe dans lequel la PSD-95 relie les deux récepteurs par liaison à la sous-unité de récepteur NMDA 2A (NR2A) du récepteur NMDA et la partie C-terminale de la sous-unité apoER2. La formation du complexe induit le recrutement de la famille des Tyrosines Kinases Src (=SFKs), conduisant à la phosphorylation de la tyrosine de la sous-unité NR2A du récepteur NMDA. De plus ample détails sont disponible dans l'article original et le schéma en version française est présenté ci-contre.



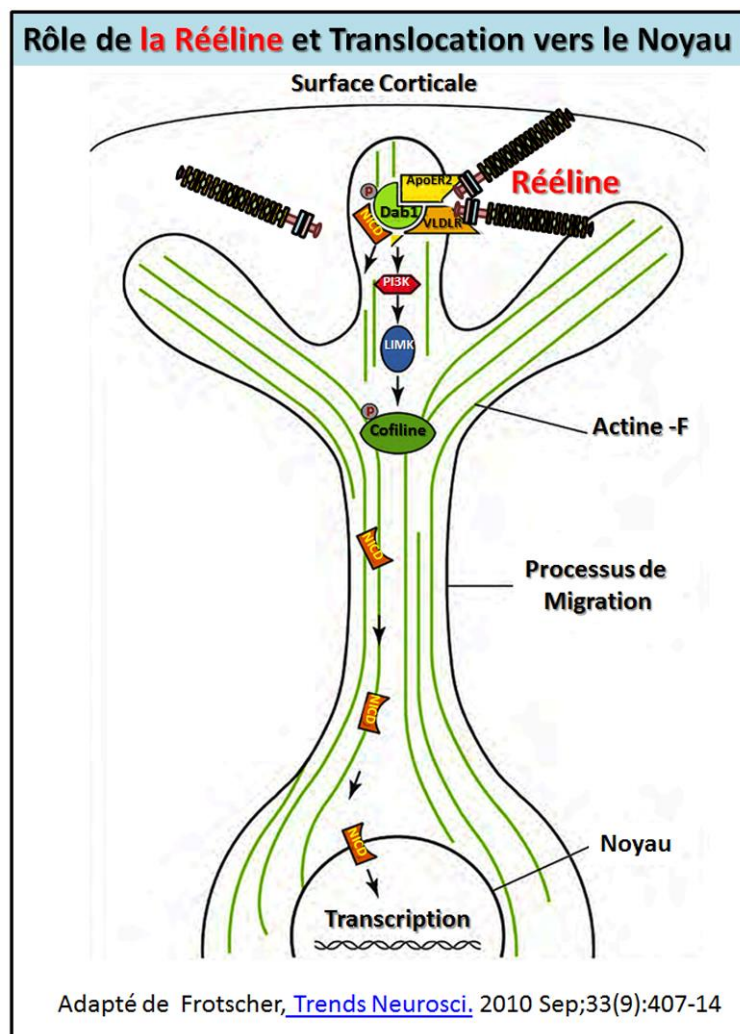


Une revue fait alors le point **sur les fonctions émergentes** de la [Rééline en fonction des nouvelles données acquises](#). On y trouve en particulier une compilation des connaissances acquises avec un schéma général où l'on trouve la distribution précise de la Rééline. Il existe ainsi de nouvelles perspectives pour impliquer la Rééline dans un tel contexte et la compilation des données se reflète dans un schéma général issu de ce travail et présenté ci-contre. Un modèle de l'interaction entre la Rééline et les récepteurs Apolipo-protéine E (ApoER) et la protéine précurseur amyloïde (APP) au niveau de la membrane post-synaptique. La Rééline et ses récepteurs ApoER2 et le récepteur lipoprotéique de très faible densité (VLDLR) induit l'action de la phosphorylation de la tyrosine avec la famille des Src-kinase Fyn. La protéine adaptatrice neuronale Disabled-1 (Dab1), qui à son tour active Fyn. L'interaction de la Rééline et de ses récepteurs peut être modulée par l'Apolipo-protéine de type E. Un schéma permet d'illustrer la distribution et l'impact de la Rééline dans ces diverses voies de signalisation

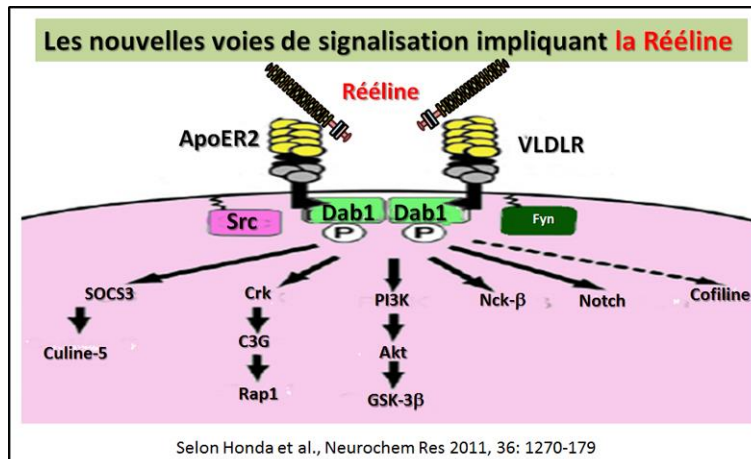


Dans ce travail suite à l'analyse du cristal libre de la zone de la Rééline dite R5-R6 cette nouvelle étude [présente la structure cristalline du complexe](#) entre la **Rééline (segment R5-R6)**, et la **protéine ApoER2 LA1**. Les chaînes de polypeptides Rééline (R5-R6) et la protéine ApoER2 LA1 sont illustrées par un modèle spatial où la Rééline est colorée en

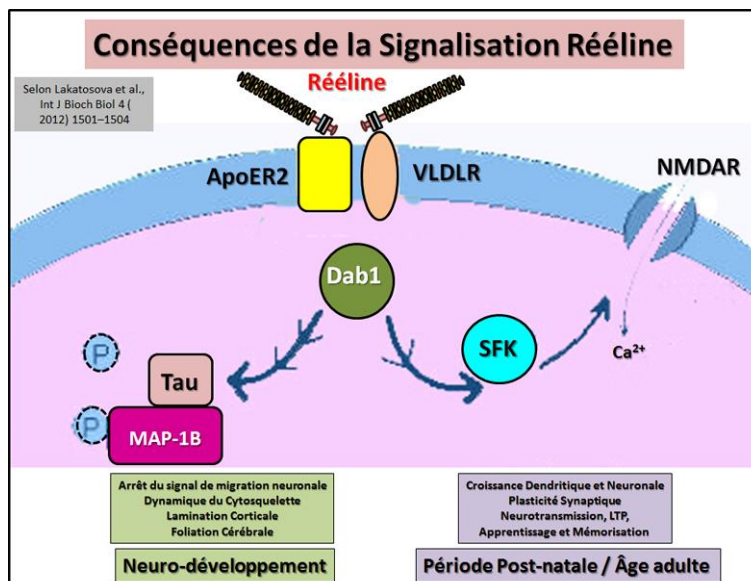
vert (R5) et en bleu(R6) tandis que la protéine **ApoER2 LA1 est en rouge**, avec une **surface moléculaire translucide**. Les liaisons disulfures sont indiquées en jaune et les chaînes azotées en gris. Les ions  $Ca^{2+}$  sont représentés sous forme de sphères d'or.



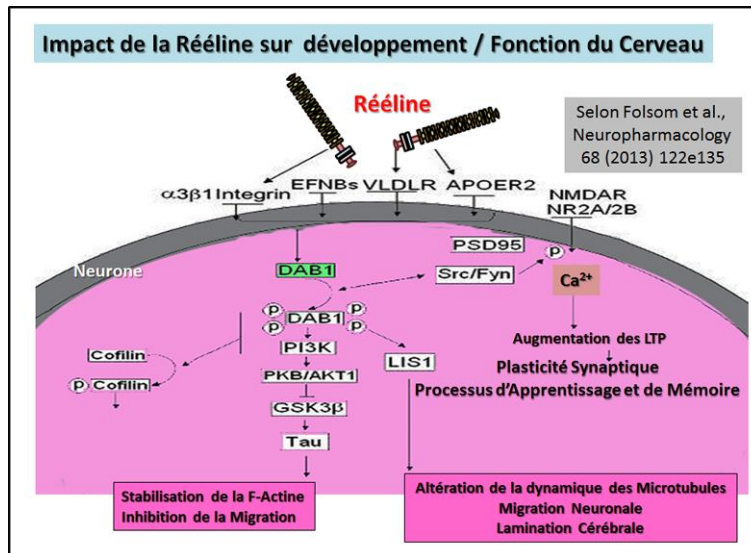
Dans cette étude c'est plus précisément le rôle de Rééline qui est présenté [dans la stabilisation de l'architecture corticale](#). Un diagramme schématisé permet d'illustrer la phosphorylation induite par Rééline de la Cofiline. Dans les principaux processus de migration des neurones corticaux la liaison de La Rééline sur les récepteurs lipoprotéiques ApoER2 et VLDLR conduit à la phosphorylation de la protéine Disabled-1 (Dab1). La phosphorylation de la Cofiline la rend incapable de dépolymériser la F-actine. Ainsi, le cytosquelette de F-actine est stabilisé, ce qui permet les processus de translocation du noyau. Une translocation vers le noyau induit la transcription d'un gène cible menant à la croissance corticale. Le schéma présenté ci-contre permet d'illustrer un tel processus (Voir plus de détail dans l'article en référence).



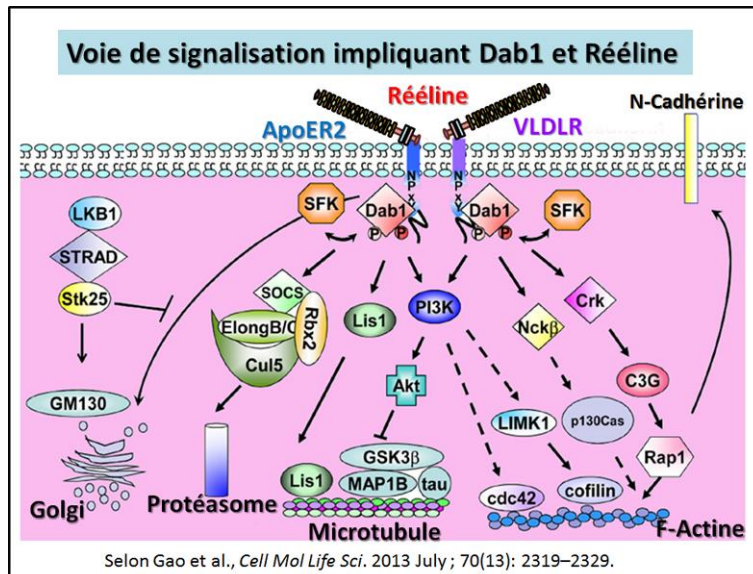
En 2011, la régulation de la migration des neurones corticaux par [la voie de signalisation de Rééline a été réinvestie](#) et de nouveaux détails sont maintenant disponibles. Un Dessin schématique de la voie de signalisation impliquant la Rééline résume l'exigence de phosphorylation de la tyrosine de Dab1 (dont la raison demeure à élucider). En outre, la Cofiline a été démontrée comme jouant un rôle en aval de la voie de signalisation qui implique le couple Rééline et -Dab1. Tout cela est compilé dans le schéma présenté ci-contre (Détails à consulter dans l'article original)



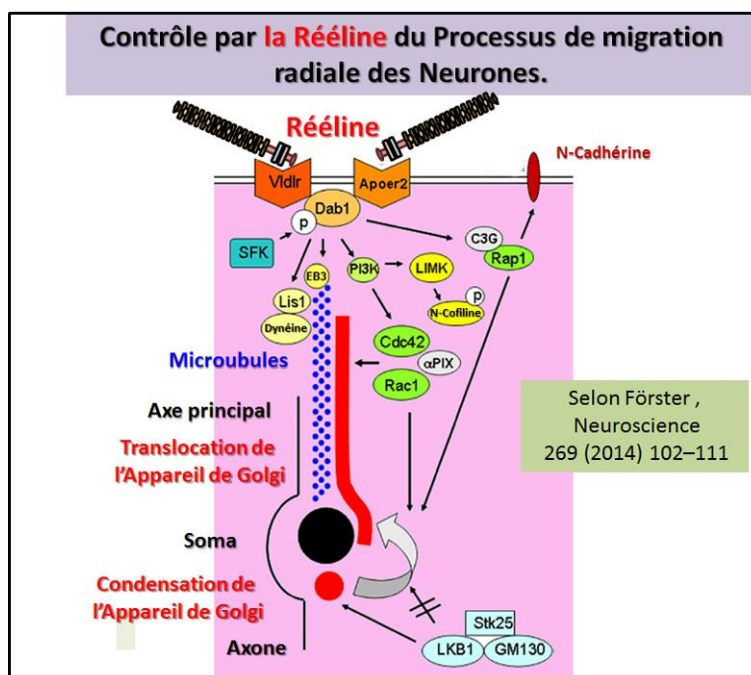
En 2012, c'est plus précisément dans [le développement et la fonction du cerveau](#) que se trouve analysé plus **en profondeur l'implication de la Rééline** et du complexe formé autour d'elle. La fonction biologique de la Rééline est ainsi présentée durant le développement neurologique et la période post-natale. Les récepteurs ApoER2, (Apolipo-protéine 2) et VLDL-R, (récepteur lipoprotéique de très faible densité) ainsi que la protéine ; Dab1, (disabled-1) tout comme la protéine associée aux microtubules MAP1B, sont présentes avec la famille des kinases SFK, Src et l'entité NMDA-R, (N-méthyl-d-aspartate), dans un schéma général présenté ci-contre.



En 2013, la voie de [signalisation impliquant la Rééline et la protéine Disabled-1](#) participe à [la migration neuronale](#). On va également trouver dans ce travail des informations sur **les différents épissages alternatifs de la protéine Disabled-1 et les conséquences**. De plus il y a un bilan illustré sur cette voie signalisation. La liaison de la Rééline à ses récepteurs, VLDLR et ApoER2, induit l'activation de la SFK et la phosphorylation de la tyrosine appartenant à la protéine Dab1. Une fois la protéine Dab1 phosphorylée elle agit comme un moyen pour recruter différentes protéines contenant un domaine SH2 comme par exemple Crk, Nck $\beta$ , p85 (PI3K) et SOCS. L'interaction Dab1-Crk active la voie de signalisation en aval C3G-Rap1. La Rap1 activée régule ensuite la distribution membranaire de la N-cadhérine. Le recrutement de Nck $\beta$  par la protéine Dab1 est probablement impliqué dans le remodelage du filament d'Actine par la p130Cas. L'association de la sous-unité p85 de la kinase PI3K avec la protéine Dab1 active la voie PI3K-Akt, qui à son tour module la phosphorylation des protéines de liaison aux microtubules, soit les entités Tau et MAP1B, conduisant au remodelage des microtubules. L'activation de PI3K-Akt peut aussi engager LIMK1 et la Cofiline, **ce qui entraîne une stabilisation de la polymérisation d'actine**. En revanche, l'association Dab1-SOCS régule négativement la signalisation de la Rééline en dégradant la Dab1 phosphorylée à travers le système de protéasome ubiquitine, aboutissant à la terminaison de la signalisation Rééline. L'interaction entre la tyrosine phosphorylée Dab1 et l'entité Lis1 provoque également le remodelage des microtubules. Ainsi la cascade de signalisation Rééline-Dab1 et LKB-STRAD-Stk25 joue des rôles opposés dans la **régulation du réarrangement de l'appareil de Golgi et de la polarité neuronale**. Un schéma général récapitule et intègre l'ensemble de ses informations et a version française est présentée ci-contre en référence avec l'article cité au-dessus.

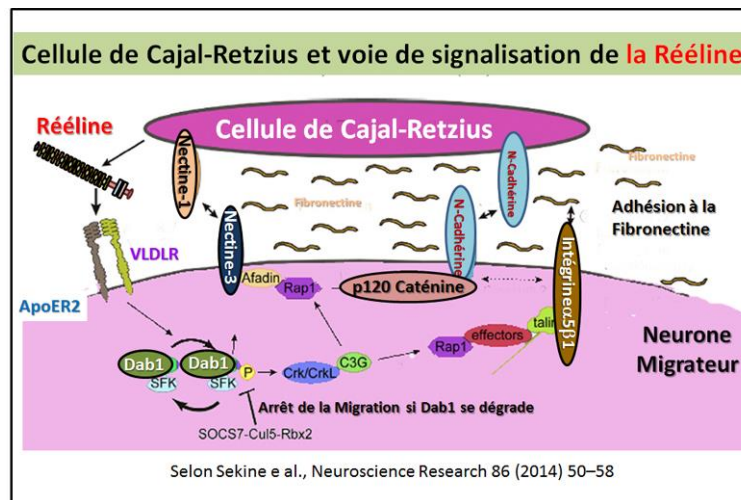


Une autre information démontre que la voie de [signalisation impliquant la Rééline dans le développement](#), permet **l'entretien et la plasticité des réseaux neuronaux**. En particulier la Rééline est anatomiquement présente pour moduler la neurotransmission aux synapses excitatrices et inhibitrices sur les neurones des granules dentés.

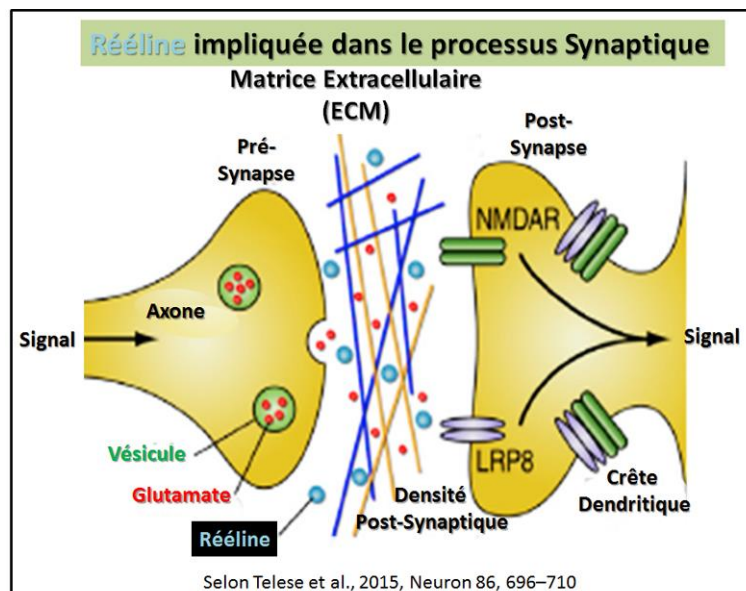


**En 2014**, il est alors établi que la Rééline participe dans [les processus dirigeant la polarité neuronale](#) et l'orientation des neurones corticaux. Un modèle hypothétique qui intègre des signaux modulés par la Rééline et contrôlant la polarisation et l'orientation du processus des neurones migrant radialement est ainsi proposé. Il y apparaît en particulier que Cdc42 et Rac1 sont nécessaires pour accélérer la translocation de l'appareil de Golgi associé aux microtubules dans un processus qui va conduire à favoriser la polymérisation des microtubules en augmentant la dynamique des effets des Réélines sur les microtubules. De plus, la phosphorylation de la n-Cofiline par la LIM kinase-1 (LIMK1) contribue à la

stabilisation du processus. Le schéma présenté ci-contre illustre ces processus (plus de détails dans l'article original).



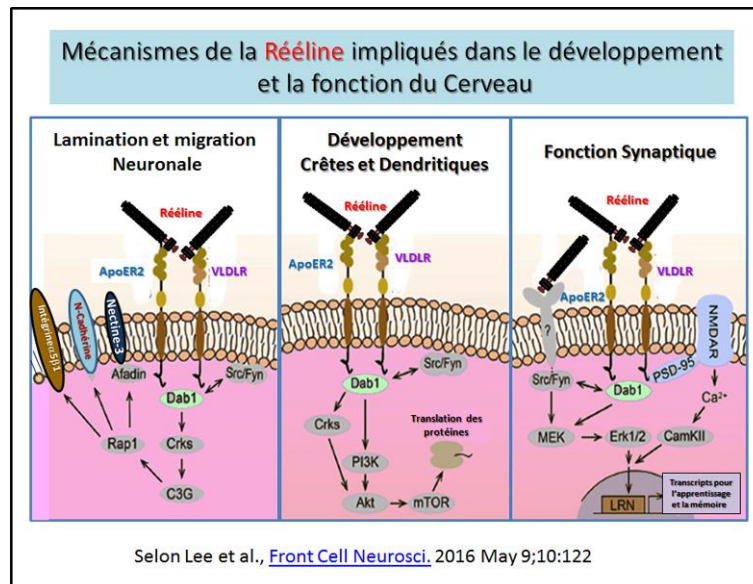
Comment la **Rééline** contrôle la migration neuronale et participe à la formation de couches dans le néocortex en développement des mammifères, c'est la question et la réponse est développée dans l'article en référence. Ce travail présente une vue simplifiée des voies moléculaires qui régulent le mode de translocation somatique / terminale de la migration neuronale. Les cellules de Cajal-Retzius dans la MZ sécrètent la Rééline, et expriment également la Nectine 1 et la N-Cadhérine. L'activation d'Akt dépendante de la Rééline est également impliquée dans la régulation du cytosquelette d'actine. Ces informations figurent dans un schéma général qui est présenté ci-contre.



En 2015, un schéma des processus synaptiques liés aux gènes de la Rééline et de la protéine LRP8 est représenté et résume les données acquises dans le domaine de la mémoire. Un tel schéma présenté ci-contre indique les partenaires et les voies de signalisation impliquant la Rééline dans la connexion entre 2 neurones

**En 2016**, la voie de signalisation **impliquant la Rééline** dans [la migration des neurones de la moelle osseuse et de la moelle épinière](#) est mieux définie dans la présente étude avec diverses données précises. Une nouvelle étude porte plus particulièrement sur la protéolyse de la Rééline qui affecte la voie de signalisation liée à la fonction de la synapse normale et qui peuvent conduire à la neurodégénérescence si altérée. On trouve ainsi l'identification dans le cerveau des formes clivées de la Rééline qui sont regroupées dans un schéma récapitulatif présenté ci-contre (Voir détails dans l'article en référence)

Puis [de nouveaux points de vue](#) sont alors présentés sur les voies de **signalisation qui impliquent la Rééline**. Une structure schématique de la protéine Rééline et de ses fragments de protéolyse sont présentés selon l'organisation suivante : le domaine (S), le domaine 'F-spondine-like' (SL), les 8 répétitions successives (R) avec au centre le domaine du facteur de croissance périphérique (EGF) –encadré par les segments de séparation (A et B), et le domaine Carboxy-terminal (CTR) . La protéine totale, est susceptible de clivage par des Metalloprotéases extracellulaires, sur des sites spécifiques (flèches), un site N-terminal (Nt) zone R3 et un site C-terminale entre R6 et R7. Un événement de clivage supplémentaire peut générer un peptide Carboxy-terminal. Le schéma présenté ci-contre résume cette panoplie de fragments de Rééline.



Une autre compilation de cette étude permet de résumer sur un même schéma les mécanismes des différentes voies de signalisation qui impliquent la Rééline selon les compartiments cellulaires où sa présence fut découverte. Le signal de signalisation permet de détecter la fonction des molécules d'adhésion cellulaires, y compris la Nectine3, la N-Cadhérine et l'Intégrine  $\alpha 5 \beta 1$ , ce qui facilite les translocations et la formation de la couche cellulaire. Le schéma présenté ci-contre résume ces situations diverses. Cette revue fait le point sur les [voies de signalisation canonique et non-canonique](#) qui **impliquent la Rééline**. Avec finalement la [reprise dans cette autre étude du rôle non neuronal](#) pour la voie de signalisation via la Rééline.

## Pathologies et altérations de la Rééline

**En 1997**, une [protéine tronquée correspondant à une partie de la Rééline](#) est produite mais n'est pas sécrétée dans la mutation dite « Reeler » Une nouvelle souris mutante (identifiée

comme [la souris mutante yotari](#)), qui présente un phénotype de type « Reeler » mais **qui exprime la Rééline** détectée par l'anticorps CR-50.

En 1998, une [diminution de l'expression de la Rééline](#) comme **facteur de vulnérabilité putatif dans la schizophrénie**.

En 2000, la cartographie génétique de la mutation chez le rat, animal modèle de la pathologie référencée comme « creeping » (cre), permet [de proposer la Rééline](#) comme candidat positionnel génétiquement responsable de troubles résultants d'une désorganisation des cellules neuronales dans le système nerveux central.

En 2001, les [mutations concernant la Rééline chez la souris ainsi que celle en relation chez l'homme](#) avec la schizophrénie, les troubles de l'humeur, l'autisme et la lissencéphalie sont analysées dans ce travail en ce qui concerne les conséquences entraînées.

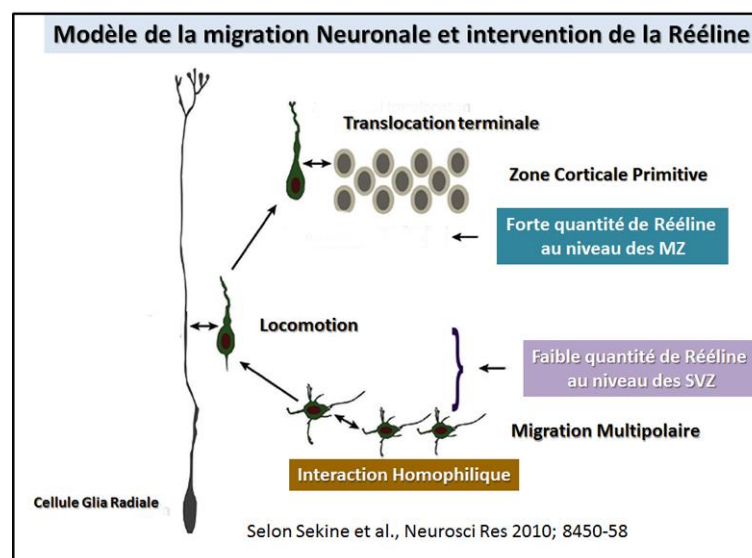
En 2002, une [relation forte et maintenant établie entre la Rééline et la schizophrénie](#): une maladie à l'interface du génome et de l'épigénome.

En 2004, l'hypothèse du [développement neurologique de la schizophrénie](#) est défini **comme impliquant la Rééline** dans une relation avec les neurones corticaux GABAnergiques.

En 2005, il apparaît ainsi que **la Rééline est une protéine qui joue un rôle dans le développement** de l'autisme et de la schizophrénie.

En 2006, des [mutants chez la souris qui concernent la Rééline](#) sont alors utilisés comme modèles pour étudier des troubles du développement cortical.

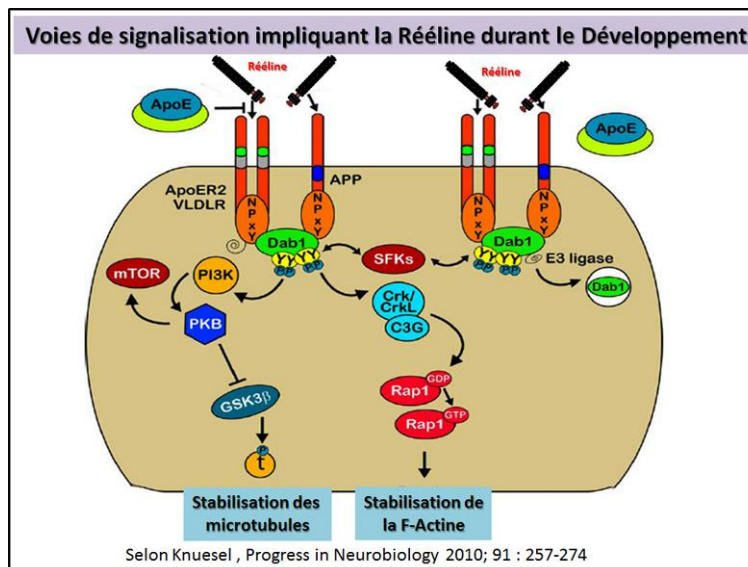
En 2009, cette analyse se penche plus précisément sur les [voies neuroendocrines qui sont altérées dans l'autisme](#) avec la démonstration du **rôle particulier joué par la Rééline**.



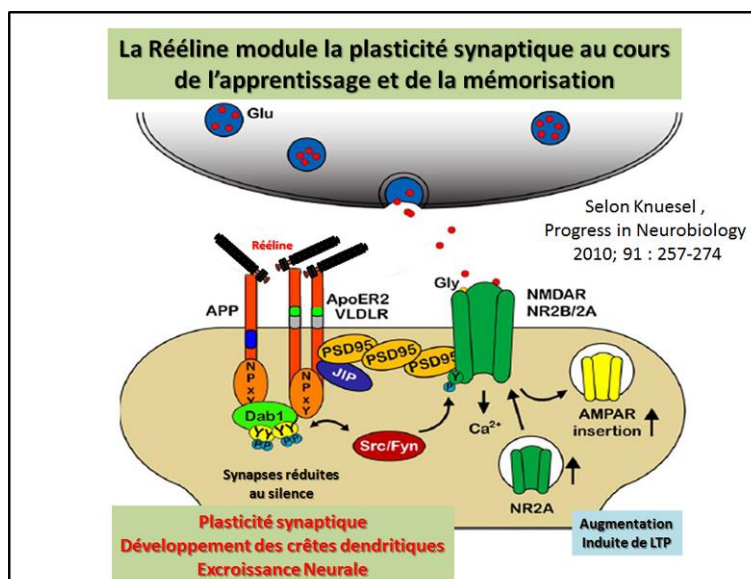
En 2010, déjà cette année-là [commence à se profiler](#) de nouveaux **domaines dans lesquels la Rééline** aura certainement un rôle à jouer. En particulier dans les [maladies neuropsychiatriques et neurodégénératives](#), il apparaît **que la Rééline** y joue un rôle essentiel.



Un premier schéma récapitule les données accumulées sur la distribution de la Rééline durant le développement cérébral.

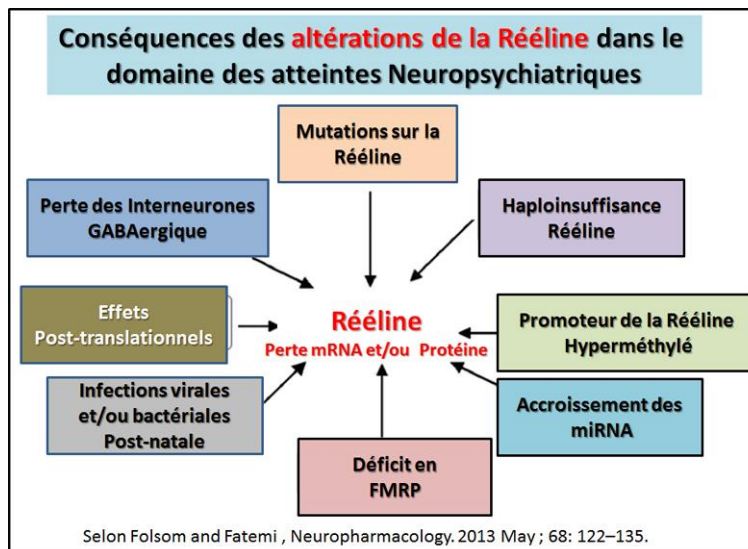


Puis un second schéma provenant de la même revue illustre comment la Rééline st impliquée dans la synapse et joue donc un rôle essentiel qui l’implique dans les maladies neuro-dégénérative comme un élément essentiel. Le schéma ci-contre montre la situation de la Rééline au sein de cette structure.

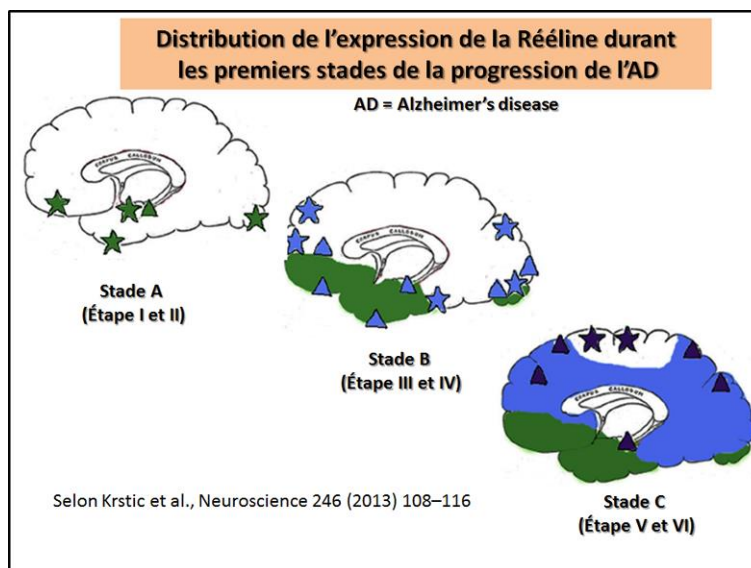


En fait il apparaît que la Rééline module la plasticité de la synapse et participe aux processus d’apprentissage et de mémorisation.

La carence en Rééline provoque une dispersion des cellules granuleuses ce qui pourrait expliquer l’épilepsie.



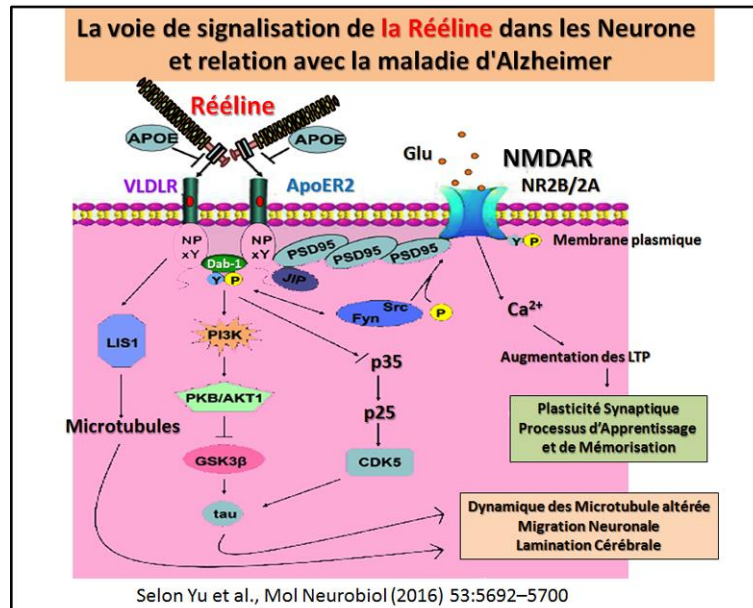
En 2013, l'implication de la Rééline dans les troubles du développement neurologique apparaît de plus en plus évident et cette nouvelle analyse confirme ce diagnostic. Sur un simple schéma récapitulatif sont indiqués comme présenté dans le diagramme ci-contre, les mécanismes multiples rendant compte de l'expression altérée de la Rééline dans les troubles neuropsychiatriques.



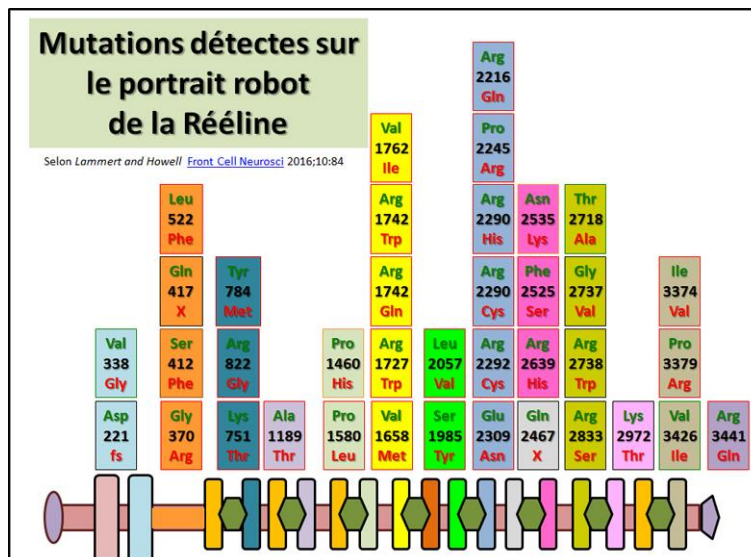
Par ailleurs cette étude démontre le rôle décisif de la voie de signalisation impliquant la Rééline au cours des premiers stades de la maladie d'Alzheimer. En fait la Rééline est exprimée le long des voies affectées par les Neurofibrilles NFTs au début de l'AD (= Alzheimer's Disease). Un dessin schématique qui est présenté ci-contre, d'un cerveau humain montrant l'apparence des plaques séniles (étoiles) et les enchevêtrements neurofibrillaires (NFT, indiqués par des triangles) à différents stades de la maladie d'Alzheimer (stades de Braak A-C / I-VI). Les zones bleues puis vertes indiquent les zones affectées progressivement par la pathologie (en référence à la couleur indiquée par les étoiles et les triangles colorés à l'étape précédente), tandis qu'une autre couleur indique les nouvelles

plaques séniles et /ou les neurofibrilles. **Puis en 2014**, c'est une revue q permet de faire le point sur la [relation entre Rééline et schizophrénie](#).

**En 2015**, il est par ailleurs proposé que de **rare cas de mutations sur la Rééline peuvent être responsable de la pathologie dite « Myoclonus-dystonia (M-D) »**. Cependant, cette année-là, il est aussi fait mention dans ce nouveau travail que la [liaison de la Rééline à son récepteur, LRP8](#), déclenche l'activation d'une cohorte d'amplificateurs neuronaux régulés par le complexe LRP8-Reelin (LRN) qui sert alors de point de convergence ultime pour une nouvelle voie de signalisation entre la synapse et le noyau cellulaire . Cela est repris dans un schéma récapitulatif présenté ci-contre.



**En 2016**, le rôle de la [voie de signalisation impliquant la Rééline](#) est encore mieux définie par ce qui concerne la maladie d'Alzheimer. La voie de signalisation de la Rééline dans les Neurone et sa relation avec la maladie d'Alzheimer est mise à jour dans e travail avec en particulier une action no négligeable sur l'ensemble des processus qui sous-tende aussi bien l'apprentissage que la mise en mémoire des informations et dans lesquels les neurones sont sollicités. La mise à jour de ces voies de signalisation qui impliquent la Rééline sont présentées dans un schéma récapitulatif en 2016 qui est présenté ci-contre(Voir détails dans l'article en référence).



Par ailleurs la Schizophrénie et la Rééline sont corrélés avec [le stress prénatal du développement du cerveau](#) et cette relation influence le comportement de l'individu. De plus il existe bien des mutations sur la [Rééline qui conduisent à un trouble que l'on identifie dans le spectre autistique](#). Un schéma général permet de présenter sur le portrait-robot de la Rééline la distribution des mutations déjà connues.

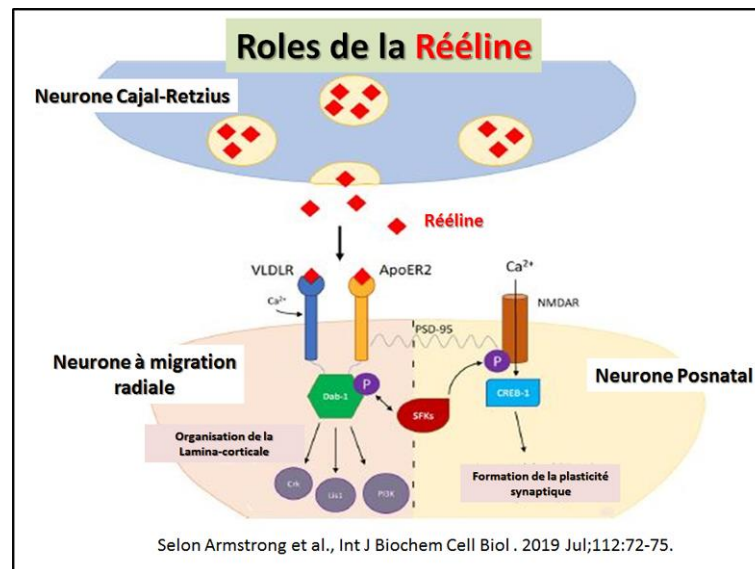
Avec dans un domaine plus large le fait que l'on indique actuellement que [la plupart des troubles neuropsychiatriques](#) sont de près ou de loin en relation avec des **altérations au niveau de la Rééline**.

**En 2017**, cette analyse porte sur [les mécanismes de régulation et signification physiologique de la fonction de la Rééline](#). Ainsi, une régulation à la hausse de l'activité de Rééline peut améliorer les symptômes des maladies neuropsychiatriques. Cependant, le mécanisme de régulation sous-jacent aux fonctions de la Rééline est largement inconnu et il n'existe pas de bons modèles animaux de dysfonctionnement de la Rééline; ainsi, les relations causales entre la Rééline et les maladies neuropsychiatriques restent floues. Récemment, nos études ont montré que le clivage protéolytique de la protéine baptisée la Rééline régule son activité. Ici, cette revue résume en détail les résultats récents sur les relations entre la Rééline et la maladie d'Alzheimer, et le mécanisme sous-jacent à la régulation de la fonction de la Rééline par clivage protéolytique. La conclusion indique également la perspective de traiter les maladies neuropsychiatriques par une régulation positive de l'activité de la Rééline

-

**En 2018**, cette revue rapporte les [notions connues sur les récepteurs de plusieurs protéines comme la rééline, le récepteur 2 de l'apolipoprotéine E \(ApoER2\) et le récepteur VLDL](#). Ces divers récepteurs présentent un intérêt vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer. Cette revue se

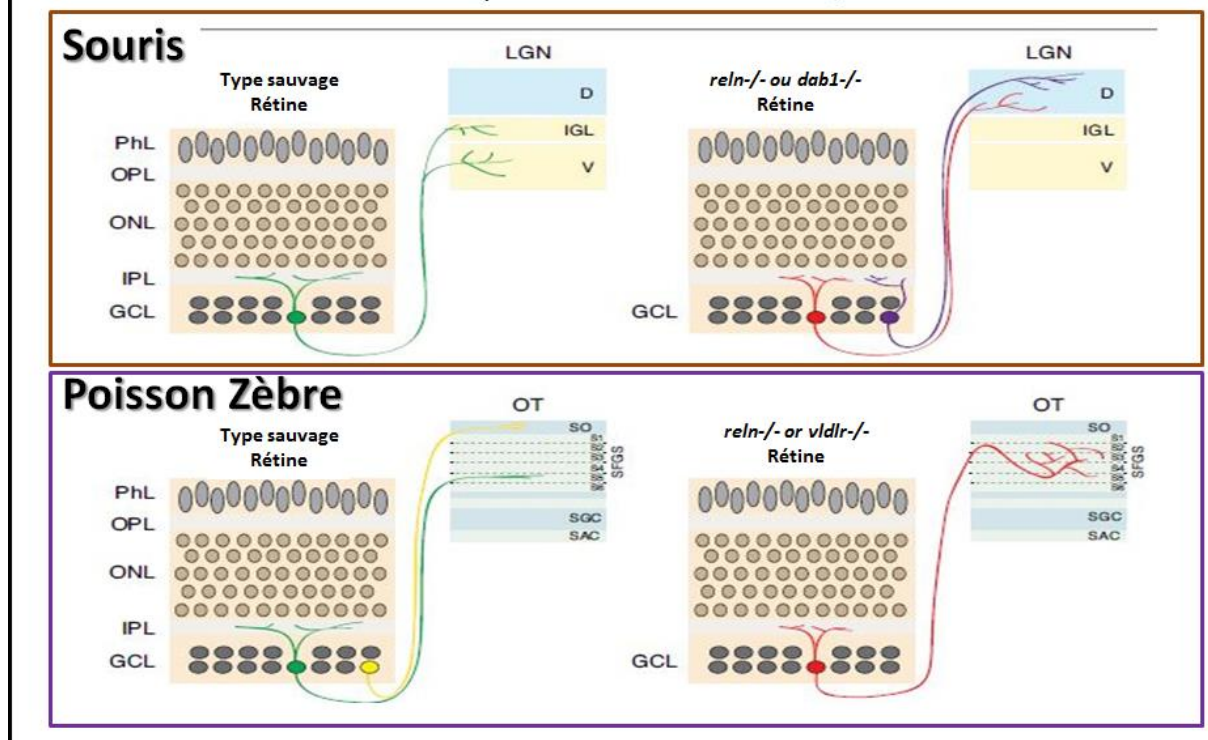
concentre sur la structure complexe d'ApoER2 et VLDLR et un ligand récemment caractérisé, à savoir la clusterine.



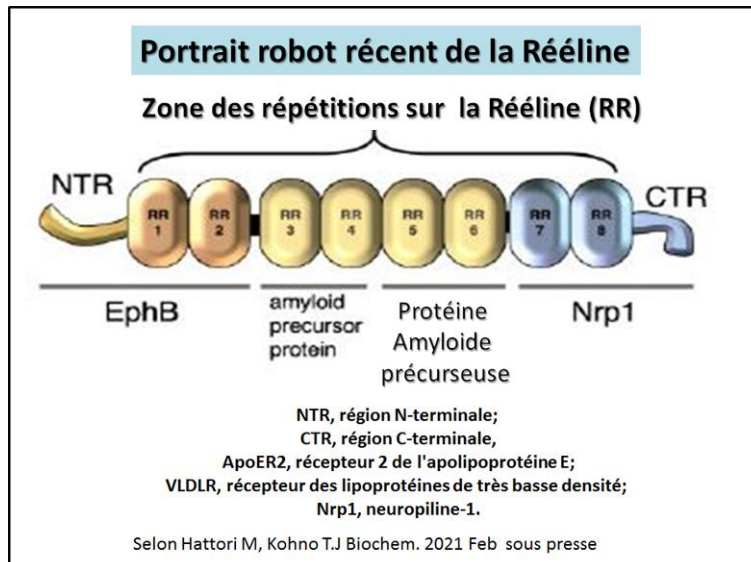
**En 2019**, l'étude indique [de nouvelles informations sur la rééline](#). **En particulier**, divers rôles dans le développement, la santé et la maladie du système nerveux central y seront abordées. **Les voies de signalisation** en rapport avec la Rééline sont ainsi présentées. Les anomalies dans le gène RELN peuvent entraîner de multiples résultats structurels inhabituels, notamment la perturbation des couches corticales, l'hétérotopie, la polymicrogyrie et la lissencéphalie. Des recherches récentes ont suggéré un rôle potentiel de la Rééline dans la pathogenèse de maladies neurologiques telles que la schizophrénie, l'autisme et la maladie d'Alzheimer. Cette brève revue portera sur la compréhension actuelle de la structure et de la fonction de cette protéine et de son rôle émergent dans le développement de troubles neurologiques. **Comme le montre ce schéma** la rééline est sécrétée par les neurones de Cajal-Retzius et interagit avec les récepteurs du récepteur des lipoprotéines à très faible densité (VLDLR) qui nécessite du Ca<sup>2+</sup> comme cofacteur et le récepteur de l'apolipoprotéine E-2 (ApoER2). Cette interaction se traduit par la phosphorylation de Disabled-1 (Dab-1) qui est une molécule de signalisation intracellulaire responsable de la formation de la couche corticale appropriée au cours du développement embryonnaire. Cela se produit via la signalisation en aval via des molécules adaptatrices supplémentaires, notamment les voies Crk et Crk-like et Lis1 et PI3K. Après la naissance, le complexe Dab1 interagit avec les Serine Family Kinases (SFKs) pour phosphoryler les récepteurs N-méthyl-Daspartate (NMDAR) conduisant à l'activation de CREB-1. L'ensemble de ce processus est présenté ci-contre dans un schéma présent dans l'article en référence.

## Rééline et voies de signalisation associées au niveau de la rétine

Selon Faini et al Curr Opin Neurobiol. 2020 Nov 13;66:135-143.

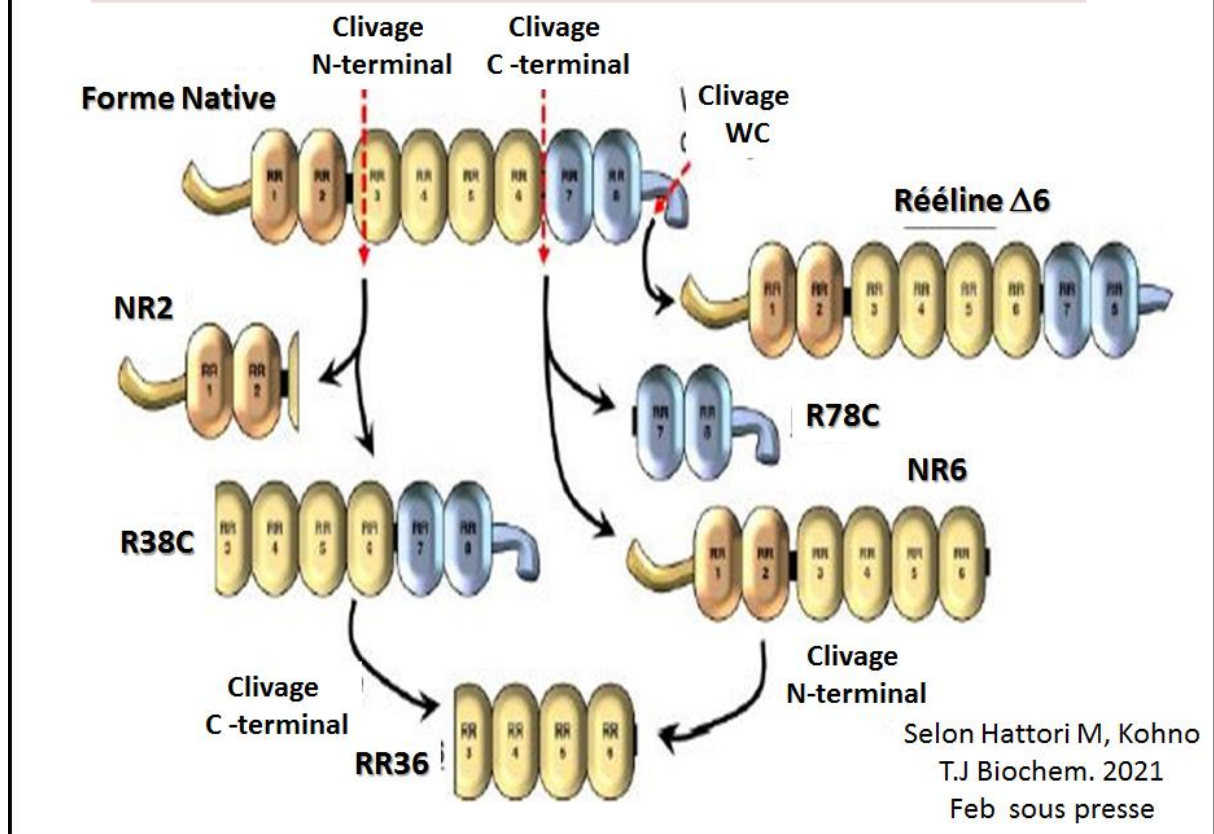


En 2020, cette nouvelle analyse [confirme que la rééline fonctionne au-delà de la migration neuronale: de la synaptogenèse à la modulation de l'activité du réseau](#). La rééline, cette glycoprotéine de la matrice extracellulaire, a fait l'objet de plusieurs études au fil des ans, principalement pour son rôle dans la migration cellulaire. Il est rapporté ici le rôle de cette molécule et de ses voies en aval dans les neurones post-mitotiques. L'accumulation de preuves a souligné un rôle majeur de Rééline dans le guidage axonal, la synaptogenèse et la formation de la colonne dendritique. En particulier, de nouvelles preuves indiquent un rôle direct dans le ciblage axonal et le raffinement sur le site cible. En outre, des progrès récents mettent en évidence de nouvelles fonctions de Rééline dans la modulation de l'activité synaptique, de la plasticité et du comportement et régule directement l'expression et la stabilité des récepteurs GABA. Les résultats présentés sont discutés dans le contexte des troubles neurodéveloppementaux. Comme cela est présenté dans le schéma comparatif la rééline et les voies de signalisations associées sont nécessaires pour la structuration appropriée de la connectivité synaptique des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes. (a) Chez la souris, Rééline et Dab1 sont nécessaires pour le ciblage rétinogéniculate approprié des axones RGC. Chez les animaux de type sauvage, les axones RGC ciblent deux noyaux rétino-receveurs du cortex de la souris: le noyau géniculé latéral (LGN) subdivisé en LGN dorso (D) et ventro (V) et la foliole intergénérique (IGL). Chez le mutant de la rééline (*reln<sup>-/-</sup>* et les mutants *dab1<sup>-/-</sup>*) un schéma d'innervation réduit ainsi qu'une erreur de ciblage du vLGN et de l'IGL vers le dLGN ont été observés. (b) Chez le poisson zèbre, les altérations de Rééline, Dab1a et Vldlr conduisent à la perturbation du ciblage des RGC dans le tectum optique qui traversent plusieurs sublamineae du neuropile contrairement à la condition de type sauvage où les axones RGC ne se projettent que sur une seule lame.



En 2021, la présente revue retrace l'ensemble des données sur [la régulation des fonctions de la Rééline par un traitement protéolytique spécifique dans le cerveau](#). Ainsi il a été suggéré que la perte ou la diminution de la fonction de la Rééline contribue à l'apparition et / ou à la détérioration de maladies neuropsychiatriques, y compris la schizophrénie et la maladie d'Alzheimer. Alors que les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la fonction de la Rééline restent peu clairs, des études récentes ont suggéré que le clivage protéolytique spécifique de la Rééline pourrait jouer un rôle central dans le cerveau embryonnaire et postnatal. Dans cette revue, il est fait une mise à jour sur le traitement protéolytique de la Rééline et examinons ses rôles physiologiques potentiels. Une **structure schématique de la protéine la Rééline est présentée. Les régions de liaison pour les récepteurs de la rééline déjà signalés sont indiqués par des lignes grises.**

## Ensemble des formes clivées de la Rééline



Dans le travail cité au-dessus **figure également un schéma sur le traitement protéolytique de la protéine la Rééline**. Il existe trois sites de clivage spécifiques dans la protéine la Rééline avec sa pleine longueur. Le clivage WC génère de la Rééline sans résidus C-terminaux 6 (Reelin $\Delta 6$ ). Reelin $\Delta 6$  peut subir un clivage N-t et C-t, mais il n'est pas représenté sur cette figure. Il semble que les trois types de clivage se produisent dans aucun ordre particulier.

**En 2022**, dans ce travail il est présenté [que la rééline protège contre la pathologie du côlon par l'intermédiaire de p53 et peut être un biomarqueur de la progression du cancer du côlon](#). Dans cette étude, il est évalué l'expression de la rééline au cours de la transition de la colite ou des lésions précancéreuses au cancer du côlon et nous avons essayé d'élucider la régulation de la rééline au cours de ces processus de transition. Il est utilisé des échantillons de colons sains et pathologiques d'humains et de souris traités soit avec de l'azoxyméthane/sulfate de dextran sodique (DSS), soit avec de l'azoxyméthane seul. Les abondances relatives des ARNm de la rééline, du DNMT-1 et de l'ApoER2 ont été déterminées par PCR dans les échantillons de côlon cités ci-dessus et dans le tissu adjacent aux polypes et aux adénocarcinomes du côlon de souris. Chez l'homme comme chez la souris, l'abondance de l'ARNm de la rééline a augmenté de manière significative dans la colite ulcéreuse et légèrement dans les polypes, et a diminué dans les adénomes et les adénocarcinomes. L'expression de la rééline était plus élevée dans le tissu adjacent à l'adénocarcinome du côlon et plus faible dans la lésion elle-même. Les modifications de l'expression de la rééline peuvent résulter, au moins en partie, de celles de la DNMT-1 et semblent être indépendantes de l'ApoER2. **L'absence de rééline a réduit la régulation de p-Akt et de p53 dans le côlon sain et a empêché leur augmentation dans le côlon enflammé, alors qu'elle a augmenté GSK-3 $\beta$  chez les souris non traitées par le**



**DSS.** En conclusion, l'abondance de l'ARNm de la rééline dépend de la gravité de la pathologie du côlon, et sa régulation en réponse aux lésions initiales pourrait prévenir le début du cancer du côlon, alors que la répression de la rééline le favorise. L'augmentation de l'expression et de l'activation de p53 pourrait être impliquée dans cette protection. Il est également proposé que les changements dans l'abondance de la rééline dans le côlon puissent être utilisés pour prédire la progression de la pathologie du côlon.

**En 2023,** avec cette étude des nouvelles données [sur l'injection postnatale de la protéine Rééline dans le cervelet va améliorer les fonctions motrices de la souris Reeler.](#) Il n'existe actuellement aucun traitement contre la déficience en Rééline. Nous montrons ici que l'injection de la protéine Rééline recombinante dans le cervelet de souris Reeler déficientes en Rééline au troisième jour postnatal améliore la coordination des membres antérieurs et que les souris se lèvent plus fréquemment le long de la paroi de la cage. Une protéine mutante de Rééline résistante aux protéases n'a pas plus d'effet que la Rééline de type sauvage. De telles améliorations n'ont pas été observées lors de l'injection d'une protéine mutante de la Rééline qui ne se lie pas aux récepteurs de la Rééline. **L'injection de la protéine de la Rééline n'a pas amélioré le comportement des souris yotari mutantes Dab1, ce qui indique que son effet dépend de la voie canonique récepteur de la Rééline-Dab1.** En outre, l'injection de la protéine Rééline a permis d'induire localement une couche de cellules de Purkinje chez les souris reeler. Nos résultats indiquent que le cervelet de la souris Reeler conserve la capacité de réagir à la protéine Rééline au stade postnatal et que la protéine Rééline pourrait être bénéfique pour les patients déficients en Rééline.

Par ailleurs selon cet article il existe [une nouvelle construction de Rééline, R36, qui a permis de récupérer les déficits comportementaux chez la souris Reeler](#) hétérozygote. La dérégulation de la signalisation de la Rééline a été impliquée dans plusieurs troubles neuropsychiatriques, notamment la schizophrénie, l'autisme, la dépression et la maladie d'Alzheimer. Des études antérieures ont démontré que le fragment central de la Rééline, R3456, se lie à l'ApoER2, induisant le regroupement de l'ApoER2 et la signalisation intracellulaire qui s'ensuit. Il a été précédemment rapporté le développement d'un nouveau test de complémentation de la luciférase que nous avons utilisé pour démontrer que R3456 peut conduire à la dimérisation du récepteur ApoER2. En utilisant ce même test, il est exploré divers fragments et combinaisons plus petits de R3456, et nous avons identifié une construction des répétitions 3 et 6 (R36) qui pouvait encore provoquer une dimérisation équivalente du récepteur. L'objectif de cette étude était de tester les effets biologiques de R36 in vitro et in vivo. Il est montré que R36 est capable d'initier une signalisation intracellulaire dans des cultures neuronales primaires. **En outre, Il est démontré qu'une seule injection intracérébroventriculaire de la protéine R36 dans un modèle de déficience en Rééline, les souris hétérozygotes reeler, peut améliorer de manière significative la cognition.** Ces données confirment le rôle de la nouvelle construction R36 dans l'amélioration de la voie de la Rééline et la possibilité future d'explorer des approches de thérapie génique avec R36 dans des maladies caractérisées par des niveaux réduits de Rééline.

**En 2024, on trouve dans cet article** des [données sur les effets anticonvulsivants de Lili Bulbus sur les crises induites par le pentylène-tétrazol \(PTZ\) chez la souris : Implication de la Rééline, de la](#)

**Netrine-1 et de la Sémaphorine.** Lili Bulbus (*Lilium lancifolium* Thunberg) a un effet proneurogène sur l'hippocampe. Cependant, ses effets sur l'épilepsie et les caractéristiques pathologiques associées restent inconnus. Dans cette étude, nous avons étudié les effets anticonvulsivants d'un extrait aqueux de Lili Bulbus (WELB) dans un modèle murin de crise induite par le pentylène-tétrazol (PTZ). Les souris ont reçu une injection de PTZ toutes les 48 heures jusqu'à l'embrassement complet. La WELB (100 et 500 mg/kg) a été administrée par voie orale une fois par jour avant l'administration de PTZ et pendant le processus d'embrassement. Il est constaté que le traitement par la WELB protégeait contre les seuils de crise bas et la gravité des crises induits par le PTZ. En outre, les souris traitées par la WELB ont montré une atténuation de l'anxiété et des troubles de la mémoire induits par l'agitation du PTZ. **L'immunocoloration et les immunoblots ont montré que l'hyperactivation et la migration ectopique des cellules du granule denté (DGC) ont été significativement réduites par le traitement WELB chez les souris ayant subi une crise induite par la tyrannie PTZ. La coloration des fibres moussues (MFS) à l'aide de la coloration de Timm et de ZnT3 a montré que le traitement par la WELB réduisait de manière significative les MFS induites par la tyrannie PTZ.** En outre, l'augmentation ou la diminution de l'expression des protéines liées aux DGC ectopiques (Rééline et Dab-1), aux MFS (Netrin-1, Sema3A et Sema3F) et à leurs effecteurs en aval (ERK, AKT et CREB) dans l'hippocampe des souris PTZ « kindling » a été significativement rétablie par le traitement à la WELB. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que la WELB est un médicament anticonvulsivant potentiel qui agit en réduisant les DGC ectopiques et les MFS et en modulant la signalisation liée à l'épileptogénèse dans l'hippocampe.

## **En conclusion**

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

- A) **La Rééline** 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 :** REELIN; [RELN](#)

**Pathologies associées :** LISSENCEPHALY 2; [LIS2](#) ; EPILEPSY, FAMILIAL TEMPORAL LOBE, 7; [ETL7](#)