

Neurexine

Introduction

En 1992 apparait une nouvelle [famille de protéine située à la surface des cellules neuronales](#) qui était décrite comme hautement polymorphes, et que l'on a baptisée la famille des Neurexines. La structure polymorphe de ces protéines, **les Neurexines**, leur localisation neuronale, et leur similitude de séquence avec des protéines associées à la Neurogénèse suggèrent une fonction en tant que molécules de reconnaissance de la cellule au niveau **de la terminaison nerveuse**.

La Neurexine

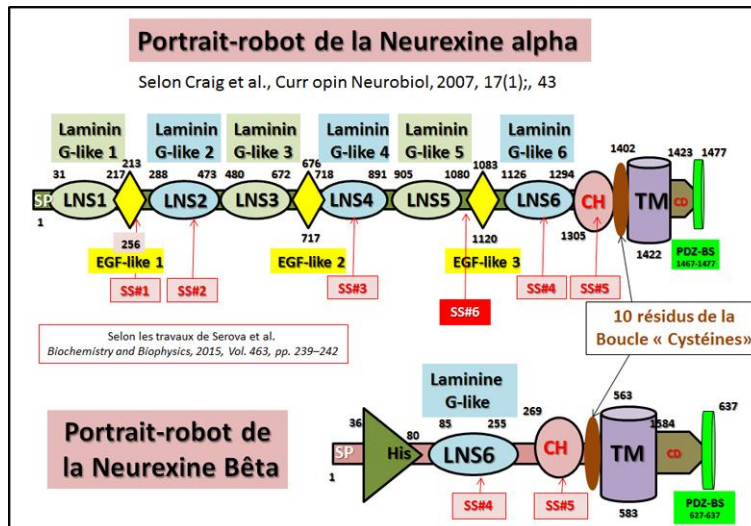
Il existe actuellement 3 types de Neurexine dont le sigle est **NRXN**, 1, 2 et 3 chez l'homme qui participent dans de nombreux tissus à une association pluri-moléculaire impliquant au sein de la matrice extracellulaire un contact avec l' Alpha-Dystroglycane (voir chapitres correspondants).

Tableau récapitulatif des séquences des Neurexines

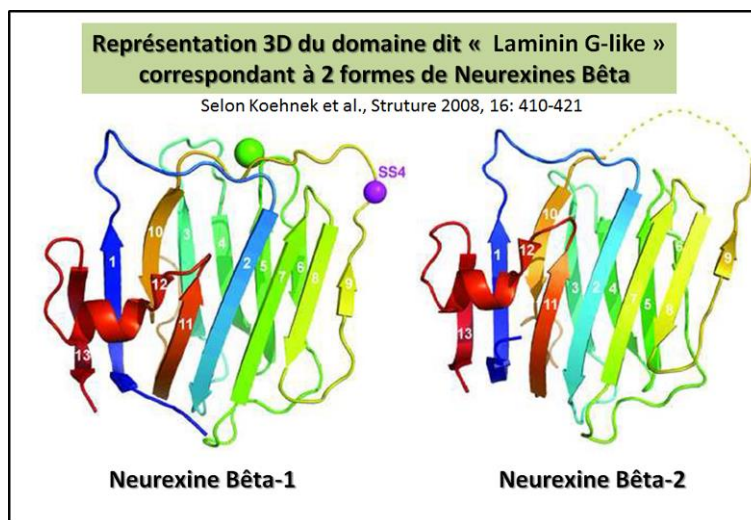
Protéine	PM	Gène	Site d'expression
Neurexine-1	162 kDa	2p16.3	Cœur et Cerveau
Neurexine-2	185 kDa	11q13.2	Cerveau Muscle
Neurexine-3	70 kDa	14q24.3-q31.1	Cœur

On les classe également comme des protéines longues de classe dite **Alpha**, et courtes de classe **Bêta**. Une des plus récentes identifiée fut [la Neurexine 3](#) qui se trouve spécifiquement exprimée dans le Cœur. Un tableau récapitulatif regroupe les séquences actuellement connues, avec un lien Swissprot pour plus de détails avec respectivement : [Q9ULB1](#); [Q9P2S2](#) ; [Q9HDB5](#) .

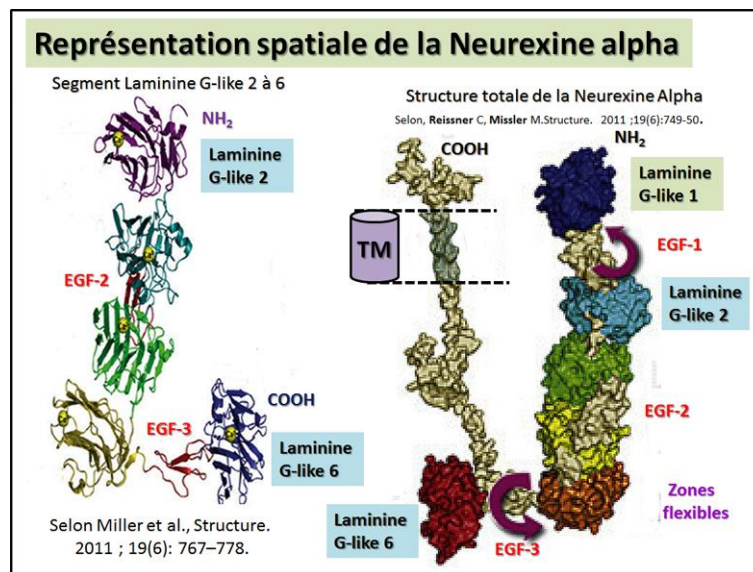
Une analyse poussée de ces séquences va permettre cependant pour la Neurexine de type 1 musculaire de la décrire comme possédant dans sa structure un premier élément qui est le peptide signal N-terminal (**SP**) puis les motifs suivant : avec au total **3** « **EGF-like domains** » et **6** « **Laminin G-like domains** » puis un domaine hautement glycosylée porteur de N- et /ou O- oligosaccharides dit **CH** (=CarboHydrate), mais parfois annoté **CHO**, correspondant à un domaine dit « **O-glycosylated Stalk domain** » qui est riche en résidu Sérine et Thréonine formant ainsi un lien allongé d'une centaine de résidus liés avec une séquence transmembranaire **TM** et une portion C-terminale cytoplasmique (**CD** =Cytoplasmic Domain) relativement spécifique avec un site de liaison PDZ (dit **PDZ-BS**) de classe II correspondant à la séquence [C-terminale KKNKDKEYYV](#).



La comparaison avec la **Neurexine de type Bêta**, plus courte montre également un peptide signal N-terminal (SP) mais elle ne possède qu'une seule « **Laminin G-like domain** » un domaine dit « **Stalk** » pour l'accrochage des oligosaccharides, une séquence transmembranaire **TM** et la portion cytoplasmique **CD** avec le site dit **PDZ-BS** en C-terminal. Pour particularité et suite à une étude sur *Staphylococcus aureus* il existe en N-terminal une courte séquence d'environ 30 résidus qui est relativement très riche en **résidus Histidine** (= **SHSQHEHHFHGSKHHS**) qui a été démontré comme un site spécifique des Bêta-Neurexine pour une association avec la **protéine SdrC**. Le schéma présenté ci-contre intègre toutes ces données. Par ailleurs comme indiqué dans le schéma récapitulatif on va détecter la présence de 5 sites d'épissages alternatifs (notés en rouge **SS# 1 à 5**), tout au long de cette séquence donnant lieu à de nombreuses isoformes des Neurexines de type Alpha et/ou Bêta avec une importance de la liaison du calcium sur les sites de type Laminine G-like concerné par un potentiel épissage. Une telle situation autorise jusqu'à 3908 variants différents. (Notons ici que dans la littérature on va trouver indistinctement une nomenclature Pour les **Neurexines avec les sigles NRXN1, 2 et 3** avec respectivement des correspondances avec Neurexine de type Alpha et /ou Bêta. Notons de plus que les domaines **Laminine-G-like** sont également répertoriés comme des domaines dits **LNS** (=Laminin/Neurexin/Sex hormone-binding globulin-domain).



De plus comme cela fut plus récemment découvert, sur ces 2 portraits-robot de la Neurexine il est indiqué (ellipse brune) une [séquence conservée de 10 acides aminés](#) compris entre 2 résidus Cystéines, séquence qui est juste voisine et suit **la zone CH** (séquence 1358-1368 et /ou 384-394 pour respectivement la forme Alpha et la forme Bêta) La première étape pour mieux **identifier la distribution des Neurexines** fut alors de développer **des anticorps spécifiques** et d'en étudier ainsi la [distribution dans des tissus nerveux](#). Il fut alors constaté que seulement [3 gènes différents pour les Neurexines](#) se traduisaient par de nombreuses protéines relativement similaires. De nombreuses études ont alors été réalisées pour mieux saisir l'organisation spatiale de ces structures. À partir de 2007 dans un premier temps [la structure de la Bêta-Neurexine](#) fut connue pour son architecture spatiale. Puis l'année suivante l'organisation spatiale de [2 formes de Bêta Neurexines](#) furent clairement établies comme le montre le schéma ci-contre, (Voir détails dans la référence indiquée).

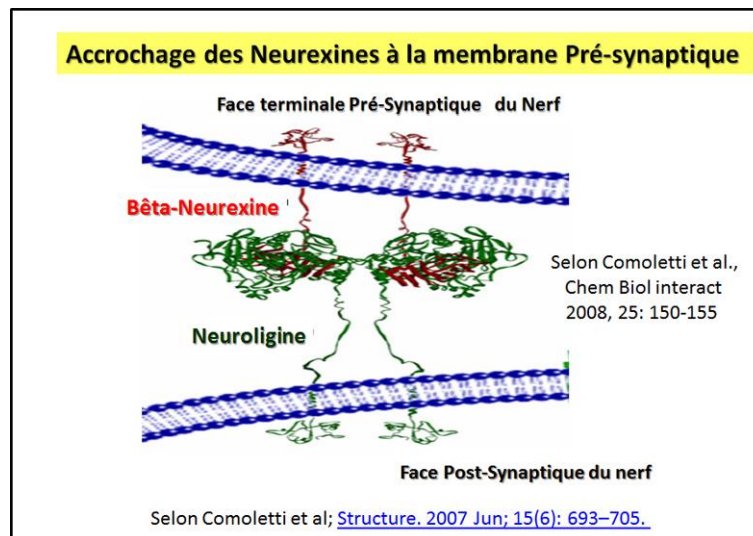


Dès 2006 la région correspondant au [domaine Laminine G-like 2 de la Neurexine de type Alpha](#) fut obtenue en tant que structure cristalline et permettait des comparaisons avec la forme Bêta, mais surtout se révélait **susceptible de lier le calcium**. Puis, plus récemment en 2013, des données rapportent l'arrangement spatial de la **Neurexine de type Alpha**, l'[arrangement spatial des résidus constitutifs](#) les zones répétitives de type **Laminine G-like de position 2 à 6** ont été bien identifiées ainsi que les portions intermédiaires dites **EGF-like 2 et 3**, puis on a finalement établi le profil total de la protéine dans [une conformation repliée](#). Une compilation de ces divers éléments figurent dans le schéma ci-contre avec l'orientation de chaque séquence ainsi que l'identification de zones susceptibles d'offrir à la protéine une relative flexibilité dans son agencement final.

Rôle de la Neurexine

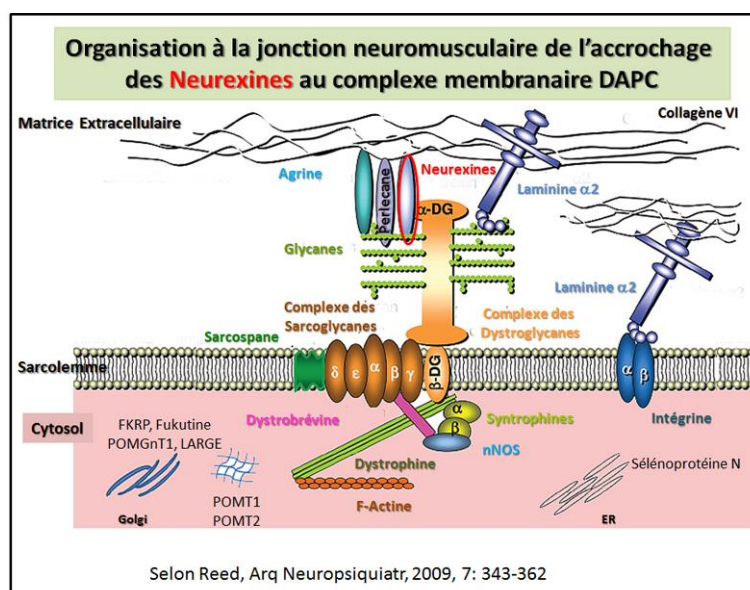
Dès 1996, très rapidement les [Neurexines furent des protéines candidates](#) pour une association avec de [multiples formes de Neuroligines](#). Puis en 1999 les **Neurexines** vont apparaître comme des protéines susceptibles de jouer le rôle de [récepteurs fonctionnels](#) pour des neurotoxines provenant du venin de certains animaux comme les araignées et/ou les serpents en particulier la forme **Alpha-Latrotoxine**. En 2001, un nouveau rôle pour la Neurexine serait également de [stimuler dans le muscle la translocation du transporteur du glucose](#). [Les Neurexines de la classe Alpha](#) sont nécessaires à une bonne réponse fonctionnelle des jonctions neuromusculaires (NMJ). Plus généralement la [Neurexine est](#)

importante pour la mise en place et le nombre des synapses pour une bonne transmission synaptique



Puis ce sera en 2005 et ensuite en 2007 que la relation entre Neurexines et Neuroglines commencera à être mieux identifié. Avec progressivement en 2007 puis en 2008 une organisation bien établie au niveau des membranes post- et présynaptique qui va être mieux connue et le schéma présenté ci-contre illustre le type d'interaction que réalise la Neurogligine avec la Neurexine de type bêta au niveau de l'espace compris entre ces 2 type de membranes. En effet cet arrangement spatial au niveau de la synapse du complexe Neurexine – Neurogligine est bien décrit *en détail dans une étude aux rayons-X* et le schéma ci-dessous est largement inspiré des données contenues dans cet article.

Il existe donc un complexe d'adhésion entre Neurexine et Neurogligine qui joue un rôle important dans la formation de la synapse et fait intervenir plusieurs types de récepteurs. Il existe de plus une cinétique d'interaction entre Neurexine et Neurogligine, pour la mise en place de ce couple de protéines qui s'associent sous forme de dimères, ce qui programme la bonne mise en place fonctionnel du système synaptique. L'agencement Pré-Synaptique du récepteur nicotinique à l'acétylcholine est ainsi régulé par la Neurexine de classe **Bêta**.

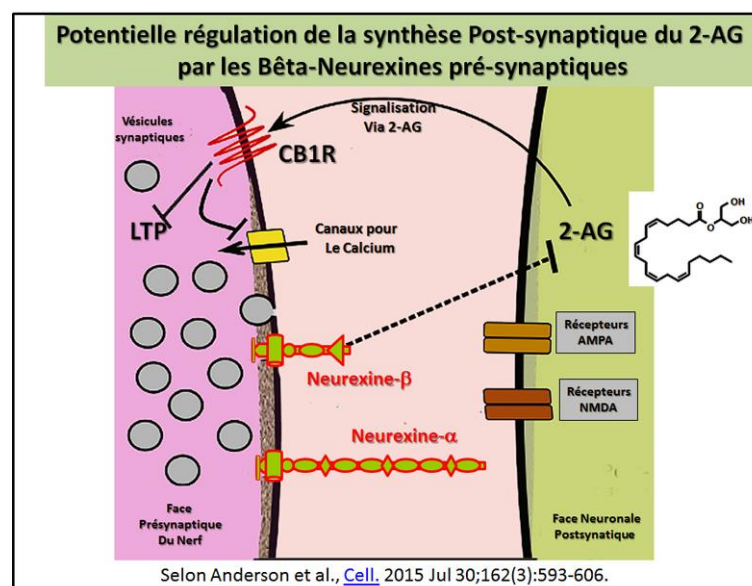


En 2009, une récente revue sur les CMD (Congenital Muscular Dystrophies ; [Reed, revue sur les CMD Part II](#)) indique, dans un schéma que l'on présente ci-dessous dans une version française, l'architecture d'une telle association, vis à vis des autres protéines déjà décrites comme présentes autour de la Dystrophine.

Notons qu'en 2011 une information apparaît dans un travail de recherché sur les protéines pouvant être [en connexion avec l'obésité](#) une **implication de la forme de Neurexine de type 3**. Analyses métaboliques quantitatives chez les Danois adultes.

En 2013, la [formation de la synapse est scrutée en détail](#) et ce travail montre comment un seul domaine Laminine-G like va permettre leur mise en place. Ce travail met en évidence la conservation de la **boucle « Cystéines »** (zone brune dans le portrait –robot de 10 résidus compris entre 2 cystéines) dont l'élimination semble sans conséquence sur la fonction de la Neurexine alors que l'absence de la zone voisine dite CH diminue mais ne bloque pas totalement la formation de la synapse

En 2015 de nombreuses avancées dans le domaine du rôle et de la fonction des Neurexines sont maintenant disponibles. On trouve que le récepteur [SorCS1](#) se localise dans les endosomes précoces et régule le [recyclage membranaire entre la Neurexine](#) et les récepteurs [AMPA](#) (récepteurs du Glutamate). Il est mis en évidence chez le rat [une cascade de signalisation](#) impliquant **Neurexine-1 β** / Neuroligine-1 / Postsynaptique Densité-95 / NR2B. Puis une analyse détaillée donne les informations sur l'**expression évolutive des Neuroligines et des Neurexines** chez la souris, des potentielles protéines à considérer comme principaux contributeurs au développement [du syndrome de l'X fragile](#).



Chez les rats le [rôle respectif de la Neurexine-1 \$\beta\$ et de la Neuroligine-1](#) est clarifié dans **la dysfonction cognitive** après une hémorragie méningée. Une étude plus fouillée permet de mieux établir [la nature des épissures](#) permettant l'expression finale de **diverses isoformes de Neurexine 1** (NRXN1) au cours du développement du néocortex humain et le vieillissement. Une étude originale [concerne le contrôle neural](#) des circuits impliquant les **β -Neurexines via la régulation** de la voie de signalisation synaptique Endo-cannabinoïde sur la synthèse du monoglycéride dit **2-AG** (=2-Arachidonyl-Glycerol). Un schéma directement issu de cette étude récapitule comment potentiellement les Bêta-Neurexines situées sur la face Pré-

synaptique du nerf seraient susceptible de contrôler l'influx excitateur au niveau des synapses en régulant la synthèse post-synaptique du monoglycéride de type 2-AG.

Une autre étude analyse [la régulation de la Neurexine-1](#) pendant le sommeil et sa relation avec la **plasticité synaptique chez *Drosophila melanogaster***. En étudiant les effets de l'absence de Neurexine chez ce modèle animal de mouche *Drosophila*, il a été possible d'observer un sommeil fragmenté chez l'animal et un rythme circadien altéré. Toutes ces données devraient permettre de proposer de meilleures thérapies chez l'homme. Les profils spécifiques d'[expression des isoformes de Neurexine](#) sont réalisés grâce à un profilage unicellulaire des ARNm.

À travers la [signalisation Neurexine-Neurologine](#), la communication entre Axone et Cellule gliale est démontrée comme régulant la différenciation des oligodendrocytes et la myélinisation. Par ailleurs c'est bien le complexe **synaptique entre la Bêta-Neurexine et la Neurologine** qui, dans [ce travail en référence](#), est présenté comme capable de **réguler la Schizophrénie liés** à la cascade de signalisation DISC1 / Kal-7 / Rac1. (On parle alors de la voie de signalisation dite « signalosome »). Cependant chez le rat une nouvelle découverte fait état d'un [nouveau site créateur d'une forme variante de Neurexine alpha](#) avec un possible nouvel exon et un site identifié **comme épissage SS#6**. En fait, selon l'épissage présenté plus haut, Il est mis en évidence dans un autre travail des [fonctions distinctes au niveau présynaptique de la Neurexine-3](#) avec les synapses de types GABAergiques et Glutamatergiques.

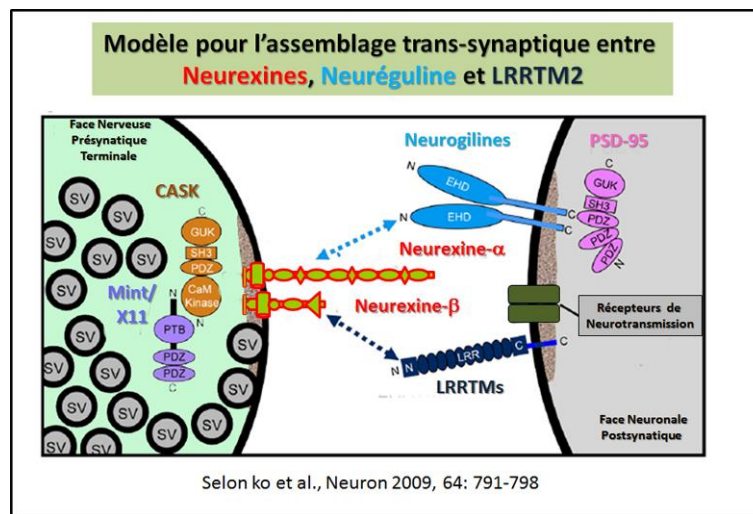
Bilan sur Les partenaires de la Neurexine

Dès 1994, c'est un premier partenaire qui est mis en évidence pour une [interaction avec la Neurexine](#). La partie C-terminale de la [Synaptotagmine](#) fait donc partie des partenaires alors identifiés. Puis dès 1996 et juste une année plus tard les propriétés d'un complexe [entre Neurexines et Neurologines](#) est déjà bien établi comme protéines participantes à une adhésion cellulaire hétérophilique. D'autre part la même année il fut établi un contact de la **Neurexine** avec la [kinase CASK](#) dans une association membranaire impliquant [le domaine de liaison PDZ de la Neurexine](#).

En 1998 un [nouveau partenaire des Neurexines](#) de type alpha a été identifié, il s'agit de [la Neurexophiline](#). Puis en 2000, comme signalé plus haut la Neurexine de type 1 a été révélée comme [le premier récepteur identifié](#) par le venin connu sous le nom de **Latrotoxine de type Alpha**. Par ailleurs, la protéine Coracle, qui est chez la *Drosophila* l'analogue de la **protéine 4.1** soit par des expériences d'immunoprécipitation et/ou soit dans des études de liaison in vitro est démontrée comme [possédant ses 383 acides aminés amino-terminaux du domaine cytoplasmique](#) en interaction directe avec **la Neurexine**. Cependant c'est bien [le complexe entre la Neurexine et le Dystroglycane](#) qui justifie notre intérêt pour cette nouvelle protéine dans le cadre des protéines associées avec ou autour de la Dystrophine. Au sein de la matrice extracellulaire de la fibre musculaire on va donc rencontrer au niveau de la jonction neuromusculaire les partenaires déjà cités dans les chapitres précédents et c'est par une association avec l'Alpha-Dystroglycane que la Neurexine représente une protéine dont le rôle est important pour l'organisation de ce compartiment cellulaire.

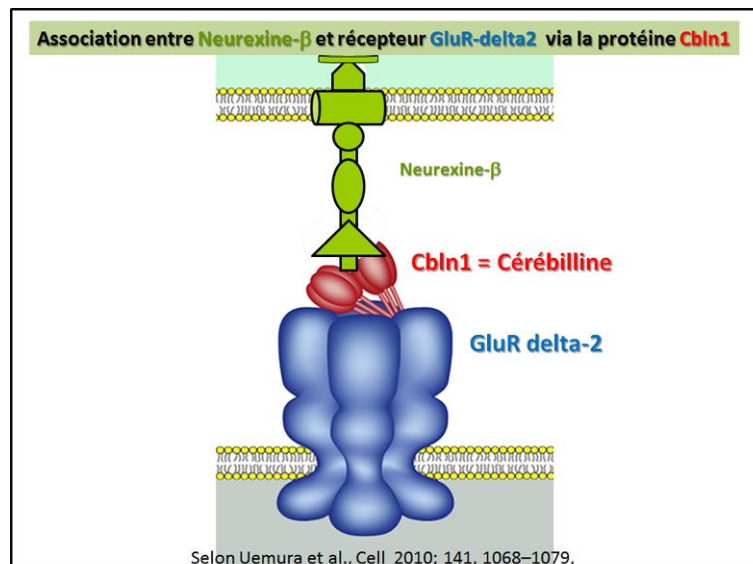
Une première approche en 2001 indiquait dans le cerveau la présence d'un complexe original entre la [Neurexine et la Dystroglycane](#). Puis dans les années [2003](#) et [2005](#) c'est la caractérisation détaillée des associations entre Neurexines et Neurologine qui furent

clairement établies en fonction du type de Neuroligine mais également en réalisant des expériences avec des protéines recombinantes mais aussi , en 2006, des [Neurexines issus d'épissage alternatif différents](#) Cela fut complété durant l'année suivante (2007) par des études poussée au niveau de l'hippocampe chez le rat ce qui permit d'observer l'[interaction Neurexine-Neuroligine-1 et PSD-95](#) dans diverses conditions, mais également d'analyser [la cinétique de l'association](#) entre **Neurexine et Neuroligine**. Par ailleurs, en 2006, [la protéine CASK](#), qui appartient à la famille des kinases associées à la membrane (=Membrane-Associated GUanylate Kinase, c.-à-d. la **famille MAGUK**), est en fait reconnue comme une protéine fortement exprimée au sein du système nerveux chez les mammifères tout en étant impliquée dans divers autres contacts avec la protéine **Mint** (**Munc18-1-interacting protein 1**et/ou Adapter protein X11alpha =X11) mais aussi la protéine **Veli1** (**Vertebrate lin-7 homolog 1=LIN7A**) formant un **complexe à 3 partenaires**, (voir schéma [figure 8 de l'article en référence](#)).



Ainsi en 2009, une nouvelle étude réalisée **chez la drosophile** permet de mieux comprendre [au niveau de la jonction neuromusculaire](#) la fonction synaptique de la relation entre Neurexine et la **Kinase CASK** (= calcium/Calmodulin-Activated Serine/ threonine Kinase). Puis ce fut l'identification au [niveau de la formation synaptique](#) de l'implication régulatrice du complexe entre la Neurexine et l'entité **LRRTM2** (=Leucine-Rich Repeat TransMembrane protein de type 2) et la mise en place de [l'agencement final de la synapse](#) et du rôle promoteur que les Neurexines peuvent y jouer. L'ensemble de ces données figurent dans un schéma récapitulatif présenté ci-contre et dont de plus large détails peuvent être consultés dans l'article en référence.

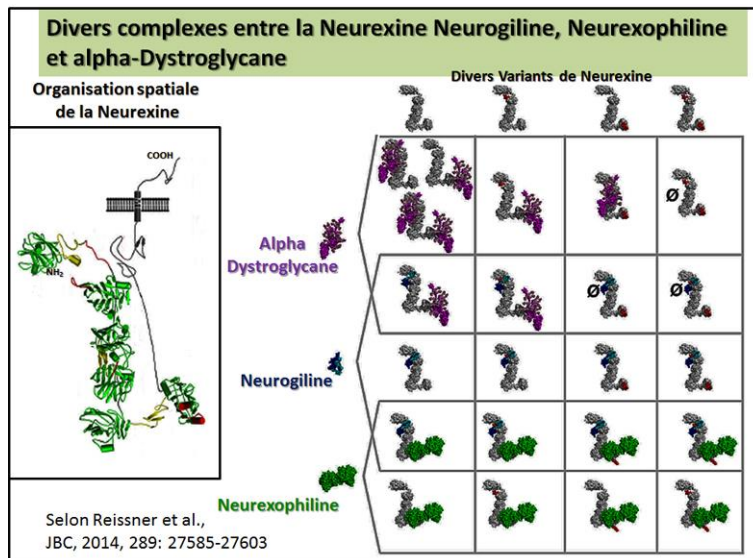
Comme indiqué plus haut les études avec les recherches utilisant *Staphylococcus aureus* il est mis en évidence que la forme Bêta de la Neurexine était un ligand pour les [protéines connues comme MSCRAMM](#) (=Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules) tout comme [SdrC](#), entités souvent réunies sous le sigle des protéines **CWA** (Cell-Wall-Anchored).



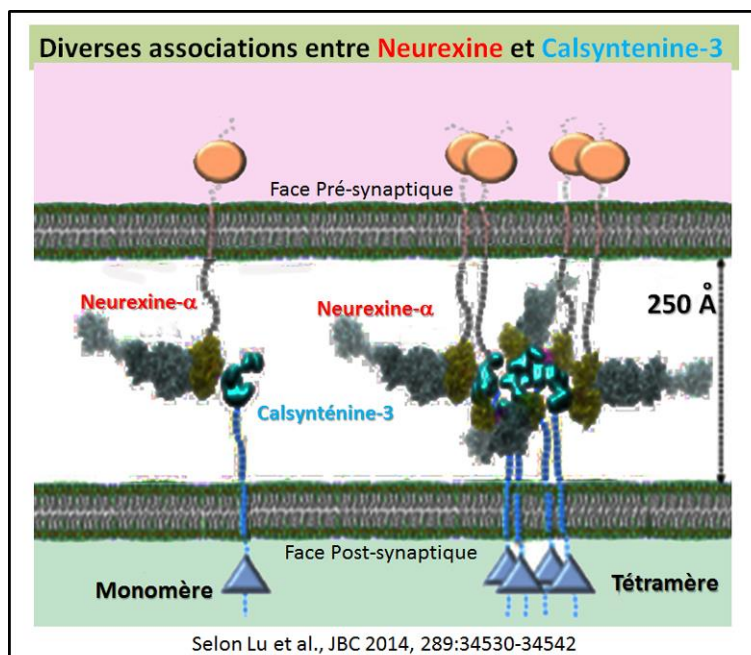
De nouvelles expériences avec des protéines natives provenant d'extraits de cerveau ainsi que des protéines recombinantes permettent de révéler que les Neurexines sont directement et de manière stœchiométrique en association avec les **récepteurs dits GABA de type A**. Ainsi à côté des associations bien documentées entre Neurexines et d'autres protéines au niveau Pré-Synaptique, il existe du côté post-synaptique une association avec les récepteurs GABA qui probablement est impliquée dans la régulation de la balance inhibitrice de l'excitation au niveau du cerveau. L'interaction trans-synaptique du récepteur Glutamate de type delta 2 (GluR-delta 2) et de la Neurexine va s'établir via la protéine baptisée Cérébelline, Cbln1 (= CereBeLliN 1 precursor protein) durant la formation des synapses dans le cervelet. Un schéma simplifié montre une telle association et l'article en référence présente dans le détail les résultats qui ont conduit à une telle déduction.

Puis en 2011, au sujet de cette association, la recherche au niveau des neurones corticaux et de la formation des synapses il va être apporté de nouvelles données indiquent que la Cérébelline (de type et/ou de type 2) va former divers types d'association selon le variant de Neurexine. Ensuite durant l'année 2012 la **protéine CRL1** (= Calcium-independent Receptor of alpha-Latrotoxine type 1 (CL1)) et la **Neurexine** forment un complexe d'adhésion intercellulaire qui a une très forte affinité de liaison pour la Protéine G et représente vraisemblablement un complexe important dans la mise en place moléculaire et le **fonctionnement des synapses**.

Ensuite en 2013, il y a **reprise de l'analyse** du rôle des complexes Neurexine / Neurologine dans l'adhérence des structures et dans la différenciation au niveau synaptique à la surface des neurones. Dans ce travail on trouve divers essais d'imageries qui furent **effectuées dans des cultures primaires d'hippocampe**. En 2014, il est bien démontré qu'une interaction de l'acétylcholinestérase avec la Neurexine-1 β régule la **stabilité synaptique glutamatergique** dans les neurones hippocampiques. Le diagramme de la figure N°9 de l'article en référence illustre le récapitulatif des découvertes contenues dans ce travail. La surface cellulaire neuronale présente des interactions entre la Neurexine de type 1 mais également les autres types de **Neurexines et des protéines** possédant de multiples domaines PDZ aussi nommée la **protéine MUPP1** (= MULTIPLE -PdZ domain Protein). Ces résultats suggèrent un nouveau mécanisme pour localiser Neurexines au niveau des zones synaptiques.

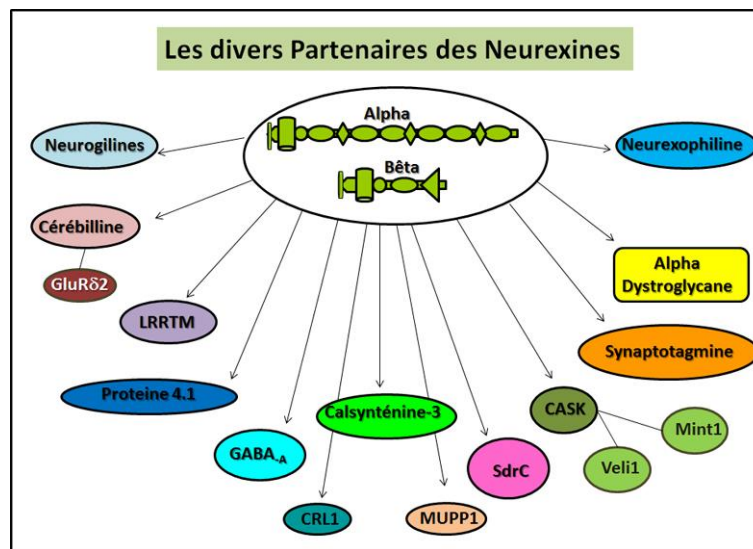


Une nouvelle étude démontre dans le cerveau l'existence d'une [compétition pour les Dystroglycanes avec la Neurexophiline-1 et la Neurogiline](#) versus leurs associations potentielles respectives **vis-à-vis de la Neurexines Alpha**. Cette large étude montre que les complexes pouvant être multiples et un tableau récapitulatif indique la nature de la compétition existante pour une même région de la Neurexine capable de se lier avec l'un ou l'autre des partenaire indiqués dans ce travail (voir détails de l'approche et résultats dans la référence indiquée).



Analyse de l'[architecture moléculaire de la Calsynténine-3](#) et son **interaction avec la Neurexine 1 α** . Les zones de contacts entre les 2 protéines sont bien identifiées. Un schéma directement issu de ces études donne une association de la **Neurexine-Alpha** avec un seul monomère de **Calsynténine** mais également une possibilité pour un agencement plus complexe sous forme d'un tétramère comme cela est schématisé par la représentation ci-contre.

En 2015, une nouvelle étude présente la protéine de fusion N-éthylmaléimide sensible (NSF= N-ethylmaleimide-Sensitive Fusion protein) et de son Interaction avec la [Neurexine est capable de réguler à court terme](#) une dépression synaptique .



Actuellement donc la littérature compte donc de nombreux partenaires pour les Neurexines et on va illustrer dans un schéma récapitulatif ces différents partenaires qui présentent des associations déjà bien identifiées soit au niveau pré-synaptique avec la partie C-terminale située juste voisine de la zone transmembranaire, soit avec la partie intersynaptique de la Neurexine et qui forment des contacts avec les zones répétitives LNS .

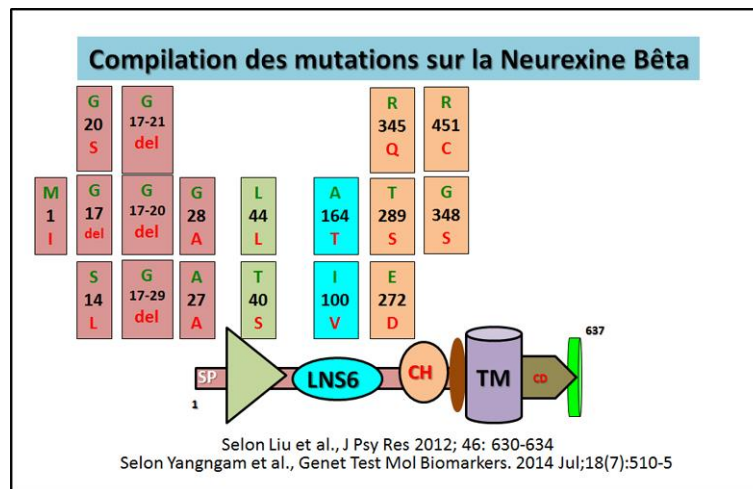
La Neurexine et les pathologies

Dès 2002 il est clairement décrit [un mécanisme spécifique d'épissage alternatif](#) au niveau du gène codant pour la Neurexine qui va avoir des conséquences sur la structure et l'évolution des diverses isoformes que vont prendre ces protéines. Puis des délétions au niveau de la [Neurexine de type 1 ont été rapportées dans des cas de Schizophrénie](#). Ainsi la formation et la régression des synapses semblent dépendantes de la bonne fonctionnalité d'un [ensemble de protéines référencées dans l'article](#) sur la pathologie précédemment citée, parmi lesquelles on trouvera **la Neurexine**.

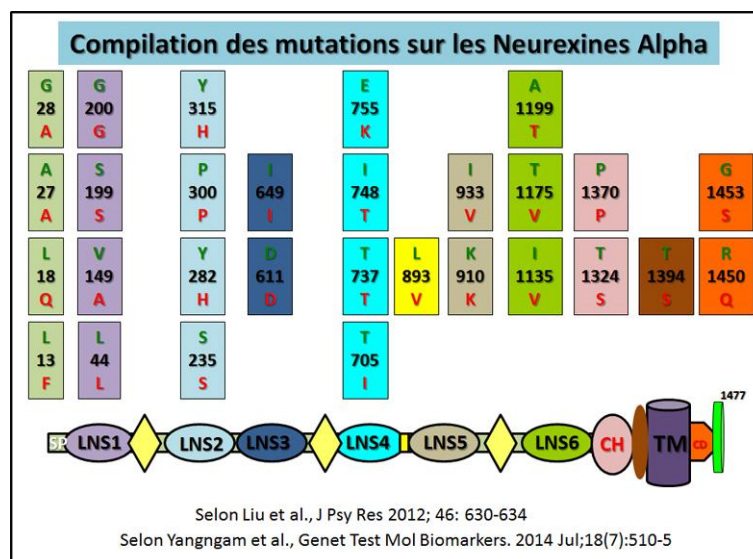
Les [mutations impliquées dans le couple Neurexine et Neuréguline](#) se trouvent répertoriés actuellement dans un récent travail. Cependant c'est sur l'interaction Neurexine-Neuréguline que les revues indiquent que le concept importance c'est la [stabilité d'un tel système d'adhésion synaptique](#) avec de possibles corrélations pour des pathologies [comme l'Autisme](#). Consulter les récentes revues sur la [corrélation Neurexine-1, Schizophrénie et Autisme](#).

Une [nouvelle analyse](#) de l'expression de la Neurexine et de la Neuroligine dans le système nerveux entérique et leurs niveaux d'expression se présente comme régulé à la baisse dans la maladie de Hirschsprung, (HSCR). Les niveaux d'expression de la Neurexine et de la Neuroligine ont été étudiés par immunohistochimie dans les différents segments du système nerveux entérique (ENS) de chez les patients HSCR. Une question d'équilibre: Rôle de la Neurexine et de la Neuroligine [au sein de la Synapse](#). Une [nouvelle Étude génétique](#) des

gènes codant pour la Neurexine et la Neuroligine ont été analysés dans la maladie d'Alzheimer.



Ce rapport présente une nouvelle analyse précise [des mutations du gène NRXN1](#) dans une cohorte d'autiste chinois. Une mutation sur la [Neurexine-3 concernant la concervion R451C](#) altère les fonction de l'hippocampe et de la synapse corticale. Pour mieux décrire le rôle du [complexe Neurexine-Neuroligine- SHANK](#) chez l'homme, la souris e/ ou le rat et sa pertinence dans l'autisme ce travail analyse en détail l'ontologie du gène. Un [bilan est proposé sur les mutations hétérozygotes de la Neurexine-1](#) qui sont parmi les mutations monogéniques les plus fréquemment observées qui seront un facteur prédisposant à la **schizophrénie** et à des **troubles autistiques TSA**, et sont en outre aussi associées à d'autres troubles neuropsychiatriques. L'ensemble **des mutations** connues en 2014, [concernant les troubles autistique](#) sont répertorié dans ce travail en **relation avec les Neurexines**. Une première illustration compile dans un schéma récapitulatif l'ensemble des mutations détectées au sein des Neurexines de type Bêta avec une référence associée et une représentation permettant de situer l'impact potentiel de le mutation en associant ces dernières pour chacune d'entre elles avec le région précise qu'elle concerne (voir correspondance entre la zone du portrait-robot et le mutation indiquée).



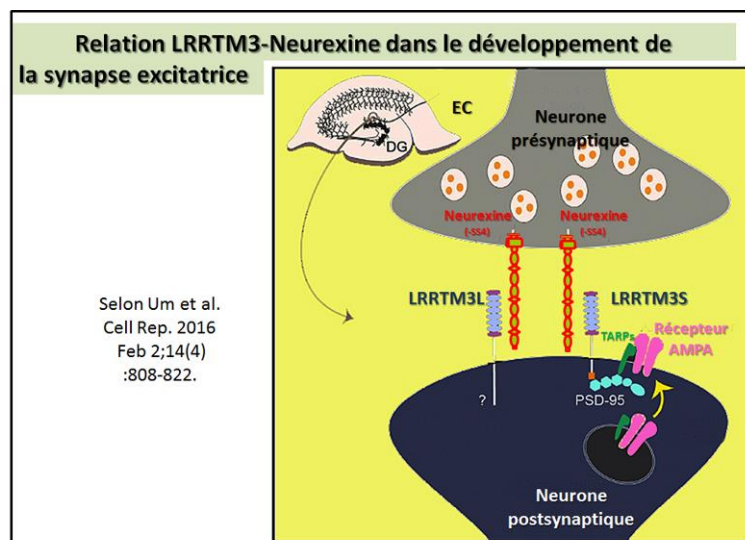
Dans cet autre travail qui consiste en une [modélisation des maladies Humaines neuropsychiatriques](#) il est utilisé une approche de suppression conditionnelle des défauts de transmission synaptique consécutifs à des mutations hétérozygotes au niveau de la Neurexine 1. Une seconde illustration compile des mutations détectées au sein des Neurexines alpha toujours avec une identification précise de la région précise qu'elle concerne (voir correspondance entre la zone du portrait-robot et le mutation indiquée).

Nouveaux Travaux de Recherches depuis fin 2015

L'analyse génétique de la schizophrénie, des troubles du spectre autistique (TSA), et d'autres troubles neuropsychiatriques nécessite une vaste exploitation des indices moléculaires pour comprendre la pathogénèse et permettre d'identifier des cibles thérapeutiques possibles. L'utilisation de souches humaines de cellules dérivées des neurones excitateurs va permettre d'étudier les mutations hétérozygotes associées à la Neurexine NRXN1 dans le cas de la schizophrénie et de la TSA. L'ensemble des [résultats obtenus figurent dans le travail récemment publié](#).

La [spinophiline présynaptique joue un rôle dans la signalisation](#) de la neurexine pour contrôler l'architecture et la fonction de la zone active. Une [délétion hétérozygote de l' \$\alpha\$ -neurexine I ou de l' \$\alpha\$ -neurexine II](#) entraîne des comportements pertinents pour l'autisme et la schizophrénie comme cela est rapporté dans ce travail .

En 2016, de nouveaux [anticorps dirigés contre la neurexine alpha 3](#) de type humain sont montrés associés à l'encéphalite et altèrent le développement des synapses. Ainsi la [détection de cet anticorps semble représenter une cible](#) pour la détection d'un encéphalite auto-immune.



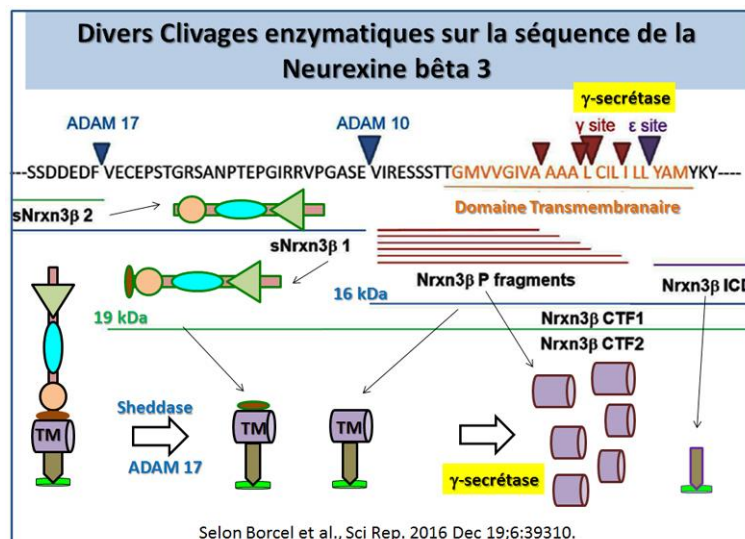
La même année, les notions [s'affinent et la protéine baptisée LRRTM3](#) est proposée comme capable de réguler le développement de la synapse excitatrice du fait d'un épissage alternatif de la neurexine qui entraîne sa liaison. Cette protéine LRRTM3 (=Leucine rich repeat Trans membrane protein 3) agit en tant que régulateur crucial du développement de la synapse excitatrice au niveau des neurones granulaires du gyrus dentés. Deux différentes variantes d'épissage du LRRTM3 sont susceptibles de promouvoir le développement de la synapse

excitatrice. Enfin, les neurexines présynaptiques sont nécessaires pour l'activité synaptogénique de la LRRTM3 ce qui va induire une différenciation présynaptique, suggérant que LRRTM3 effectue des fonctions relatives à l'organisation de la synapse qui peuvent être à la fois redondant et non redondant. Une illustration issue de ce travail permet de résumer cette situation.

La récente [structure cristalline d'une molécule d'adhésion](#) synaptique la LRRTM2 permet de proposer un modèle pour la **liaison avec la neurexine**. Il fut ensuite démontré que la [protéine CASK stabilise la neurexine et la lie à la liprine- \$\alpha\$](#) d'une manière dépendante de l'activité neuronale. La [forme Neurexin-3 \$\alpha\$](#) figure selon ce travail comme une nouvelle cible d'anticorps dans l'encéphalite auto-immune. L'[histone méthyltransférase Ash1L va favoriser la répression](#) de l'**activité dépendante de la neurexine** de forme alpha1. La [neurexine régule le sommeil nocturne](#) en modulant la transmission synaptique.

Cette analyse met en lumière [une relative plasticité conformationnelle](#) dans la formation du complexe d'adhésion Trans synaptique entre les différents partenaires que sont le Neurexine, la Cérébelline et le récepteur du Glutamate. La Cérébelline, la neurexine et le récepteur du glutamate de type delta-2 vont créer un complexe protéique Trans synaptique qui organise les synapses. En utilisant la cristallographie, la microscopie électronique à particule et des mesures d'affinité ce travail démontre la grande plasticité conformationnelle et la flexibilité qui existent dans ce complexe. Ces données fournissent également un aperçu des diverses haute et basse affinités que possèdent les composants du système. Un schéma didactique permet d'illustrer l'organisation architecturale d'un tel complexe comme présenté ci-dessous.

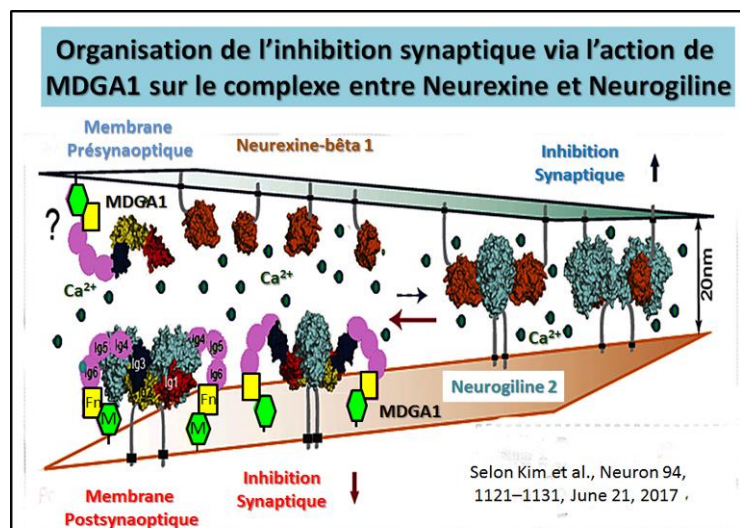
Cette [étude porte sur un épissage alternatif](#) permet de changer le répertoire des **diverses isoformes de neurexine** (de type 1, 2 ou 3) dans les neurones principaux par rapport aux interneurones dans l'hippocampe de la souris.



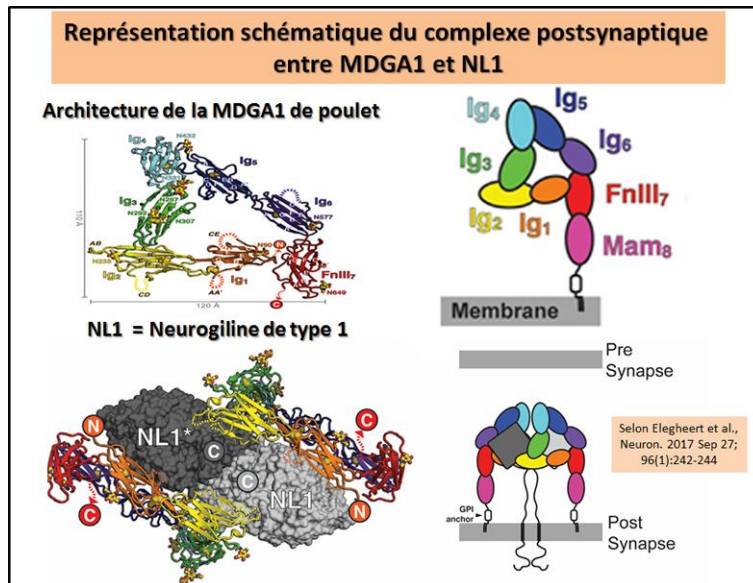
La [libération de l'ectodomaine de la neurexine 3 \$\beta\$](#) par des métalloprotéines comme ADMA10 et/ou ADAM17 permet de libérer plusieurs types de fragments solubles qui affectent le développement des neurones néonataux. Le clivage de la forme complète de la neurexine 3 bêta génère 2 types de fragments C terminaux en majorité un fragment de 16 kDa et

minoritairement un fragment de 19 kDa qui pourront être scindés par la secrétase gamma pour générer un fragment intracellulaire (long de 57 résidus) et des fragments extracellulaires. Un schéma récapitulatif permet d'illustrer les divers sites de clivages que peut subir la neurexine 3bêta avant et dans son segment de séquence que constitue son domaine transmembranaire.

En 2017, les fonctions des [molécules d'adhésion au niveau des synapses](#) que réalise le complexe neurexine / neurologine est analysé dans le détail en relation avec les troubles neurodéveloppementaux. Par ailleurs la [Neurexine et la Neurologine apparaissent bien désormais comme capable de coordonner la cytoarchitecture synaptique](#) et la croissance aux jonctions neuromusculaires. Cependant il apparaît dans cette étude récente qu'il pourrait exister une [association entre le gène de la neurexine-1 et la dyskinésie tardive](#) chez l'homme. Puis une nouvelle étude porte sur l'interaction des [oligomères d'amyloïde-β \(Aβ\) avec la neurexine 2α et la neurologine 1](#). Cela semble induire des dommages au niveau des synapses et entraîner une perte de mémoire chez la souris. La protéine baptisée [PHRED-1 est un homologue divergent de la neurexine-1](#) qui est découvert comme jouant un rôle d'organisateur en particulier des fibres musculaires, mais aussi de l'allure générale des organes pendant la régénération des vers plat (Planarian flatworms).

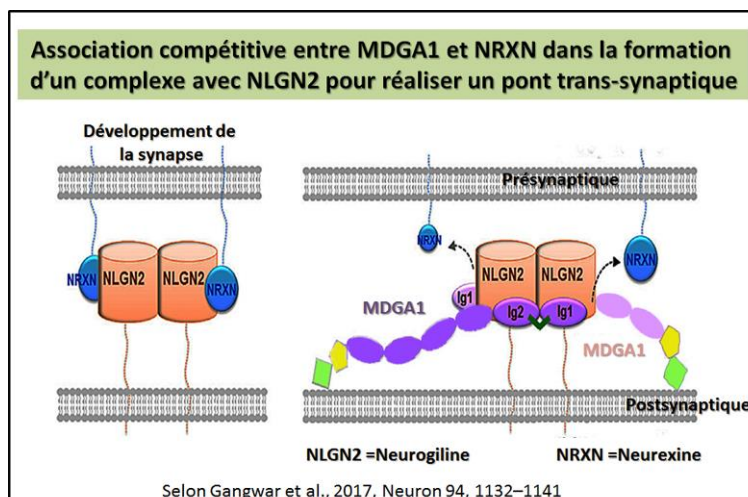


De nouvelles perspectives structurales apparaissent dans ce travail sur la modulation de l'adhésion trans-synaptique du **complexe Neurexine-Neurologine** via son [association avec la protéine MDGA1 / Neurologine-2](#). Dans ce travail il est proposé un modèle d'action pour la protéine MDGA1 sur l'organisation des synapses inhibitrices via une médiation par le NL2. La Neurologine-2 (NL2), un organisateur postsynaptique, inhibiteur synaptique spécifique qui forme un dimère constitutif (coloré en cyan), interagit au niveau trans-synaptique avec les neurexines présynaptiques (colorée en orange) d'une manière dépendante du calcium (indiqué par des sphères vertes). La concentration locale de la protéine MDGA1 contrôle l'état de NL2 d'une manière qui bloque l'accès physique aux neurexines présynaptiques (voir le schéma dans la partie à gauche). Lorsque le niveau MDGA1 est abaissé, NL2 se lie aux neurexines pour favoriser le développement des synapses inhibitrices d'une manière dépendant du calcium (voir le schéma dans la partie à droite). Un sous-ensemble de MDGA1 localisé dans les neurones présynaptiques peut se révéler être un médiateur des interactions d'adhésion trans-synaptique avec NL2 postsynaptique, bien que la signification physiologique de MDGA1 présynaptique reste encore à déterminer. L'illustration présentée ci-dessous reprend l'ensemble de ces données dont les détails sont consultables dans l'article en référence.



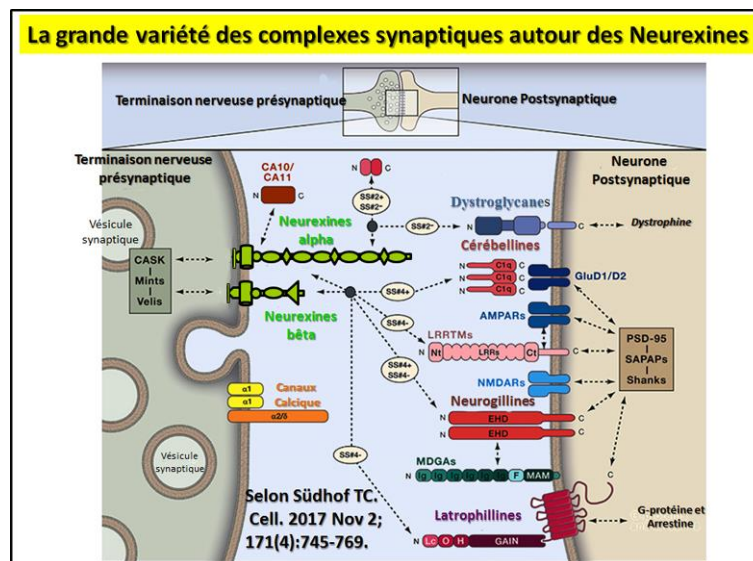
Cette autre analyse aborde le [mécanisme moléculaire de l'action de la protéine MDGA1](#). Il s'agit de la régulation de la Neurogiline 2 qui réalise un pont d'association avec la Neurexine localisée au niveau trans-synaptique. Un schéma permet de résumer sur 2 images la formation d'un pont trans-synaptique entre neurexine-neurogiline qui favorise le développement synaptique et la stabilisation des synapses inhibitrices (à gauche). La protéine MDGA1 se lie à LGN2, obstruant le site de liaison de ce dernier pour la neurexine stériquement, en interagissant avec un site de liaison qui s'est partiellement chevauchant. Un tel contact empêche le NLGN2 de réaliser un pont trans-synaptique avec la neurexine (à droite). Cette illustration figure avec de nombreux autres détails dans l'article original en référence.

Puis cette étude montre que la protéine neuronale, la **Neurexine**, [interagit directement avec le complexe Scribble-Pix](#) pour stimuler l'assemblage de la F-actine ce qui va favoriser le regroupement des vésicules synaptiques comme cela est illustré dans cet article original. La voie de signalisation selon laquelle de DNRX (neurexine de Drosophile) interagit avec le complexe entre Scribble et DPix réalisant ainsi un pont permettant une activation de la voie de signalisation Rac1. Un tel processus figure ci-dessous dans un schéma simplifié mettant en évidence les domaines PDZ et leurs implications dans cette étape.



Ainsi progressivement il est démontré successivement [en aout](#) puis corrigé [en septembre](#) que la **signalisation synaptique via les protéines MDGA fait intervenir un mécanisme structurel** qui passe par la modulation du complexe entre neuroligine et neurexine. Un schéma général permet de retracer les différents changements conformationnels ainsi que l'association de divers partenaires ce qui implique la **dimérisation à la membrane de la MDGA1** d'origine du poulet. Une illustration directement issue de l'article en référence permet de mieux visualiser l'association membranaire puis la dimérisation et l'association particulière avec la neurexine.

Une plus récente étude sur [l'interaction génétique de DISC1 avec la neurexine](#) au cours du développement de synapses glutaminergique est mise en évidence par un travail qui prend pour modèle animal la mouche de fruit.



Une **récente revue** propose une analyse complète d'un [code moléculaire possible pour la logique des circuits neuronaux](#). Il y est présente les diverses versions de neurexines et l'ensemble des connexions actuellement disponibles avec de nombreux schéma récapitulatifs. En particulier la vue d'ensemble (qui est dans l'article original déclinée en plusieurs versions très détaillées) permet de mieux illustrer l'espace présynaptique / postsynaptique et les voies de signalisation potentielle entre les neurexines et ses partenaires..

Toujours en 2017, une étude sur l'association entre [le gène de la neurexine-1](#) et la **dyskinésie tardive** est rapporté dans ce récent travail. Une mise à jour sur [l'analyse des mutations du gène NRXN1](#) figure dans ce travail en relation avec les troubles du spectre autistique. Ces dernières sont intégrées dans le diagramme sur la séquence des neurexine Alpha et les mutations connues. Un [syndrome neurologique post-malaria](#) se trouve également associé à des anticorps anti-neurexine-3 α .

Selon une récente étude, la famille des gènes de la neurexine offre une grande variété d'isoformes qui [en tant que facteurs de risque de trouble](#) en relation avec le **spectre autistique** se trouve largement étudiée dans ce travail relativement détaillé.

En 2020, cette analyse porte sur [l'algésie avec la gabapentine et la prégabaline qui peut impliquer les récepteurs N-méthyl-d-aspartate, les neurexines](#) et les thrombospondines. En outre, il a été démontré que la gabapentine et la prégabaline modifie l'action d'un sous-

ensemble de récepteurs de glutamate sensibles au N-méthyl-D-aspartate, **de neurexine-1alpha** et de protéines de thrombospondine en se liant à l'alpha (2) delta-1. Une analyse précise de la situation est décrite dans l'article en référence.

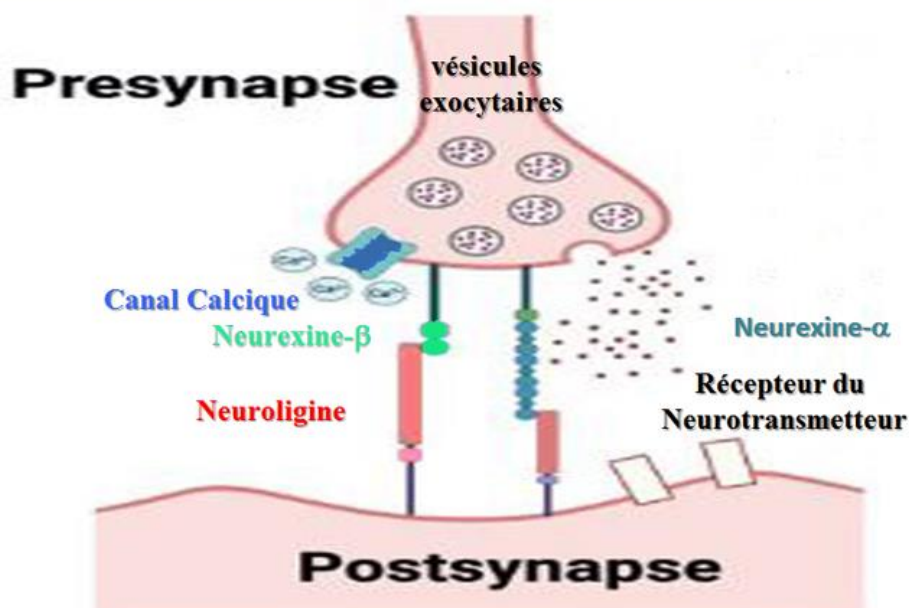
En 2021, dans cet [article on trouve des données sur NRXN2 qui possède un potentiel suppresseur de tumeur en inhibant la croissance des cellules cancéreuses de la thyroïde](#). Le cancer de la thyroïde (THCA) est une tumeur maligne endocrinienne courante, dont l'incidence mondiale a considérablement augmenté. **La neurexine 2 (NRXN2)** est impliquée dans la progression de certaines maladies. Néanmoins, l'implication clinique et la fonction de la NRXN2 dans la THCA sont encore floues. Comme l'ont montré les données de l'Atlas du génome du cancer (TCGA), il est mené une étude pour explorer les liens entre l'expression de NRXN2 et les caractéristiques cliniques. En outre, ces données ont montré que, par rapport aux tissus thyroïdiens normaux, NRXN2 présentait une faible expression dans les tissus de la THCA. 20 gènes importants associés à NRXN2 ont été examinés et identifiés. Les données de l'analyse KEGG ont montré que NRXN2 présentait un lien avec le système neuronal, la modulation de la sécrétion d'insuline, l'intégration du métabolisme énergétique, la contraction musculaire, la conduction cardiaque et les interactions avec la molécule d'adhésion neuronale 1 (NCAM1). **Ces résultats approfondis ont affirmé que NRXN2 était diminué dans les tissus et les lignées cellulaires des patients atteints de THCA. Sur le plan fonctionnel, il est prouvé que la surexpression de NRXN2 entraînait une inhibition de la prolifération, de la migration et de l'invasion des cellules THCA in vitro.** Dans l'ensemble, notre étude a démontré que, pour la première fois, NRXN2 se comportait comme un inhibiteur de néoplasme et un biomarqueur prometteur dans la THCA.

En 2022, ce travail porte [sur la perte de la neurexine-1 chez Drosophila melanogaster ce qui entraîne une altération du métabolisme énergétique et une susceptibilité accrue aux crises d'épilepsie](#). Bien que l'autisme soit généralement caractérisé par des différences de langage, d'interaction sociale et de comportements restrictifs et répétitifs, il est de plus en plus connu dans le domaine que les altérations du métabolisme énergétique et de la fonction mitochondriale sont des troubles comorbides de l'autisme. La molécule d'adhésion cellulaire synaptique, la neurexine-1 (NRXN1), a déjà été impliquée dans l'autisme, et il est montré ici que chez *Drosophila melanogaster*, l'homologue de NRXN1, appelé *Nrx-1*, régule le métabolisme énergétique et l'homéostasie des nutriments. Tout d'abord, il est indiqué que les mouches *Nrx-1*-null présentent une résistance réduite à la privation de nutriments et au stress thermique par rapport aux témoins. De plus, les mutants *Nrx-1* présentent un profil métabolique significativement altéré, caractérisé par une diminution des réserves de lipides et d'hydrates de carbone. Les drosophiles *Nrx-1*-null présentent également des niveaux réduits de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺), un coenzyme important dans les principales voies du métabolisme énergétique. En outre, la perte de *Nrx-1* a entraîné des anomalies frappantes dans la morphologie des mitochondries dans le muscle de vol de la drosophile *Nrx-1*-nulle et une altération de la capacité de vol chez ces mouches. **En outre, après un choc mécanique, les mouches *Nrx-1*-null ont présenté une activité de type convulsif, un phénotype précédemment lié à des défauts du métabolisme mitochondrial et un symptôme courant chez les patients présentant des délétions du gène NRXN1.** Les études actuelles indiquent un nouveau rôle pour NRXN1 dans la régulation du métabolisme énergétique et mettent en évidence un phénotype de crise d'épilepsie cliniquement pertinent chez la drosophile dépourvue de *Nrx-1*.

En 2023, il s'agit dans cette [étude des mutations du NRXN3 qui provoquent des retards de développement, des troubles du mouvement et des problèmes de comportement](#) La déficience en neurexine-III pourrait affecter le développement des synapses, la signalisation synaptique et la libération des neurotransmetteurs. Jusqu'à présent, il n'y a pas de trouble apparenté dans l'OMIM dû à la mutation NRXN3. Dans cette étude, deux familles iraniennes non apparentées présentant des variantes homozygotes (NM_001330195.2:c.3995G>A, p.Arg1332His) et hétérozygotes composées (NM_001330195.2:c.4442G>A, p.Arg1481Gln ; c.3142+3A>G) dans le gène NRXN3 ont été détectées pour la première fois. Le sujet de la première famille présentait des troubles de l'apprentissage, un retard de développement, une incapacité à marcher et des problèmes de comportement tels que des difficultés de communication sociale. De même, un retard global de développement, une déficience intellectuelle, une démarche anormale, de graves problèmes d'élocution, une faiblesse musculaire et des problèmes de comportement ont été observés chez l'individu atteint de la deuxième famille. En outre, le décryptage de la pathogénicité des variantes NRXN3 a été effectué par des études fonctionnelles telles que les cellules éditées par CRISPR, l'analyse in-silico et les résultats de la NGS. **Toutes ces données, ainsi que la similarité entre les phénotypes observés chez nos patients et les symptômes manifestés chez les souris homozygotes NRXN3 α/β knockout, démontrent que les mutations homozygotes et hétérozygotes composées de NRXN3 pourraient causer une nouvelle maladie génétique mendélienne syndromique à transmission autosomique récessive.** Le phénotype principal des patients souffrant d'un déficit en neurexine-III comprend un retard de développement, des difficultés d'apprentissage, des troubles du mouvement et des problèmes de comportement.

En 2024 une étude rapporte [des mutations du NRXN3 qui provoquent des retards de développement, des troubles du mouvement et des problèmes de comportement](#) : **Les cellules éditées par CRISPR sont basées sur les résultats du WES.** La déficience en neurexine-III pourrait affecter le développement des synapses, la signalisation synaptique et la libération des neurotransmetteurs. Jusqu'à présent, il n'y a pas de trouble apparenté dans l'OMIM dû à la mutation NRXN3. Dans cette étude, deux familles iraniennes non apparentées présentant des variantes homozygotes (NM_001330195.2:c.3995G>A, p.Arg1332His) et hétérozygotes composées (NM_001330195.2:c.4442G>A, p.Arg1481Gln ; c.3142+3A>G) dans le gène NRXN3 ont été détectées pour la première fois. Le sujet de la première famille présentait des troubles de l'apprentissage, un retard de développement, une incapacité à marcher et des problèmes de comportement tels que des difficultés de communication sociale. **De même, un retard global de développement, une déficience intellectuelle, une démarche anormale, de graves problèmes d'élocution, une faiblesse musculaire et des problèmes de comportement ont été observés chez l'individu atteint de la deuxième famille.** En outre, le décryptage de la pathogénicité des variantes NRXN3 a été effectué par des études fonctionnelles telles que les cellules éditées par CRISPR, l'analyse in-silico et les résultats de la NGS. Toutes ces données, ainsi que la similarité entre les phénotypes observés chez nos patients et les symptômes manifestés chez les souris homozygotes NRXN3 α/β knockout, démontrent que les mutations homozygotes et hétérozygotes composées de NRXN3 pourraient causer une nouvelle maladie génétique mendélienne syndromique à transmission autosomique récessive. Le phénotype principal des patients souffrant d'un déficit en neurexine-III comprend un retard de développement, des difficultés d'apprentissage, des troubles du mouvement et des problèmes de comportement.

Représentation schématique de l'interaction entre la neurexine et la neuroligine



Selon Shan D, et al., Front Behav Neurosci. 2024 Feb 6;1

Cette analyse indique [un dysfonctionnement de la neurexine dans les troubles neurodéveloppementaux et neuropsychiatriques](#) : une revue systématique basée sur PRIMSA à travers les iPSC et les modèles animaux. Cette étude a mis en évidence les liens significatifs entre les anomalies de la neurexine et les troubles neurodéveloppementaux et neuropsychiatriques, en particulier les TSA. Les études menées sur les rongeurs ont mis en évidence des comportements prononcés associés aux TSA, et les modèles hiPSC dérivés de patients atteints de TSA ont révélé des perturbations de la dynamique du calcium et des activités synaptiques. En outre, cette étude a souligné le rôle intégral de variantes spécifiques de la neurexine, principalement NRXN1, dans la pathologie de la schizophrénie. Il est également évident, d'après ces observations, que les dysfonctionnements de la neurexine sont impliqués dans un éventail plus large de ces troubles, y compris le TDAH, les défis intellectuels et les troubles épileptiques. Conclusion : Cette étude souligne le rôle essentiel que jouent les neurexines dans le processus pathologique des troubles neurodéveloppementaux et neuropsychiatriques. Les résultats soulignent le besoin critique de méthodologies standardisées dans le développement de modèles animaux et hiPSC pour les études futures, visant à minimiser l'hétérogénéité. En outre, il est mis en évidence la nécessité d'étendre la recherche aux variantes de la neurexine moins étudiées (c'est-à-dire NRXN2 et NRXN3), afin d'élargir le champ de nos connaissances dans ce domaine. Cette observation montre également que les modèles hiPSC sont des outils puissants pour combler les lacunes de la recherche, promouvoir la recherche translationnelle et favoriser le développement d'interventions thérapeutiques spécifiques aux patients. Une représentation schématique de l'interaction entre la neurexine et la neuroligine est présentée dans ce travail.

En 2025, ce travail concerne [Les interactions intracellulaires protéine-lipide conduisent l'assemblage présynaptique avant le recrutement de la neurexine](#). Les molécules d'adhésion cellulaire de la neurexine régulent le développement et la fonction des synapses en recrutant

des composants synaptiques. Nous découvrons ici un mécanisme d'assemblage présynaptique qui précède le recrutement de la neurexine, médié par des interactions entre les protéines cytosoliques et les phospholipides membranaires. **L'imagerie du développement chez C. elegans révèle que la protéine de zone active intracellulaire SYD-1 s'accumule dans les présynapses naissantes avant son partenaire de liaison, la neurexine.** En combinant des simulations de dynamique moléculaire pour modéliser les interactions intrinsèques entre SYD-1 et les bicouches lipidiques avec une validation biochimique et in vivo de ces prédictions, il est constaté que les résidus interagissant avec le PIP2 dans le domaine C2 de SYD-1 sont nécessaires pour l'assemblage de la zone active. La perturbation génétique d'une enzyme générant du PIP2 perturbe l'accumulation synaptique de SYD-1, tandis que le domaine interagissant avec le PIP2 de la protéine mammifère RIM1 peut compenser le domaine C2 de SYD-1, ce qui suggère une homologie fonctionnelle entre ces protéines. Enfin, il est ainsi proposé que l'isoforme γ -neurexine, conservée au cours de l'évolution, représente une séquence minimale de neurexine qui stabilise les assemblages présynaptiques naissants, ce qui pourrait constituer une fonction essentielle de cette isoforme.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur chaque membre de la famille **des Neurexines**, il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

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

Protéine : NEUREXIN I; [NRXN1](#)

Pathologies associées: PITT-HOPKINS-LIKE SYNDROME 2; [PTHSL2](#) ;
CHROMOSOME [2p16.3 DELETION SYNDROME](#)

Protéine : NEUREXIN II; [NRXN2](#)

Pathologies associées: Pas de mutation décrite à ce jour (2013). **voir les [données d'épissage alternatif](#) de la **Neurexine de type 2**

Protéine : NEUREXIN III; [NRXN3](#)

Pathologies associées: Pas de mutation décrite à ce jour (2013). **voir [Les variants](#) de la **Neurexine de type 3**