

Le complexe dystrophine-glycoprotéines : dis-moi à qui tu es lié, je te dirai qui tu es...

Le gène dont l'altération est responsable des dystrophines musculaires de Duchenne (DMD) et de Becker (BMD) a été découvert il y a maintenant quatre ans par une stratégie dite de génétique inverse [1]. C'est en réalité une famille de protéines qui a ainsi vu le jour : les dystrophines cérébrales et musculaires, issues de promotion et d'épissages alternatifs, qui sont impliquées dans ces deux myopathies, mais également la *dystrophin related protein* ou DRP, codée par un autre gène localisé sur le chromosome 6 et, plus récemment, une plus petite protéine codée par la partie distale du gène DMD (voir revue récente de la question dans [2]). Les recherches à venir ajouteront sans doute d'autres représentants à cette famille encore restreinte. Les quatre années écoulées n'ont cependant pas permis d'élucider la fonction de ces protéines. Certaines hypothèses, fondées sur la localisation sous-membranaire de la dystrophine et ses analogies avec d'autres protéines comme la spectrine ou l'alpha-actinine lui font jouer un

rôle de maintien de l'appareil cytosquelettique sous-membranaire ou d'ancrage de ce cytosquelette à la membrane. Une manière d'appréhender cette fonction et de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie est de rechercher les liaisons que la dystrophine contracte avec d'autres protéines musculaires. C'est la démarche qu'a choisie l'équipe de Campbell (IO, USA), qui avait déjà montré que la dystrophine faisait partie d'un complexe oligomérique contenant cinq autres glycoprotéines [3, 4]. Ce groupe a récemment poursuivi la caractérisation de ce complexe en préparant des anticorps dirigés contre chacune de ces protéines dont la masse moléculaire fait respectivement 59, 156, 50, 43 et 35 kDa [5]. Ces anticorps ont été utilisés pour déterminer certaines caractéristiques biochimiques et structurales du complexe. Les auteurs démontrent ainsi que la dystrophine est liée à la protéine extracellulaire de 156 kDa par l'intermédiaire des protéines de 50, 43 et 35 kDa alors que la protéine de 59 kDa serait intracytoplasmique et, d'après les résultats des expériences de *cross-linking*, en contact direct avec la dystrophine. Une autre petite protéine de 25 kDa, enfouie dans la

membrane, ferait également partie de ce complexe. Cette étude, associée aux données antérieures de séquence, de digestion ménagée et d'ombrage rotatif du complexe purifié permet d'élaborer un modèle (figure 1) dans lequel la dystrophine, associée en homodimères antiparallèles, jouerait un rôle de lien entre les filaments d'actine et un composant extracellulaire de la fibre musculaire, via la protéine de 156 kDa. La protéine intracytoplasmique de 59 kDa pourrait être un intermédiaire entre la dystrophine et le complexe membranaire ou pourrait, à l'instar de la protéine 4.1 pour la spectrine du globule rouge, promouvoir sa liaison à l'actine. L'absence de dystrophine, associée d'ailleurs à une forte diminution de la protéine extracellulaire de 156 kDa, perturberait ainsi l'intégrité de la membrane sarcolemmique ainsi que sa flexibilité, voire de l'homéostasie calcique, notamment lors des mouvements de contraction-relaxation musculaire.

H. G.

1. Chelly J, Kaplan JC. La myopathie de Duchenne : du gène DMD à la dystrophine. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 141-50.
2. Léger JJ, Augier N, Léger J, Mornet D, Pons F. La ou les dystrophine(s) trois années après leur découverte. *médecine/sciences* 1991 ; 8 : 805-20.
3. Ervasti JM, Ohlendieck K, Kahl SD, Gaver MG, Campbell KP. Deficiency of a glycoprotein component of the dystrophin complex in dystrophic muscle. *Nature* 1990 ; 345 : 315-9.
4. Ervasti JM, Kahl SD, Campbell KP. Purification of dystrophin from skeletal muscle. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 9161-5.
5. Ervasti JM, Campbell KP. Membrane organization of the dystrophin-glycoprotein complex. *Cell* 1991 ; 66 : 1121-31.

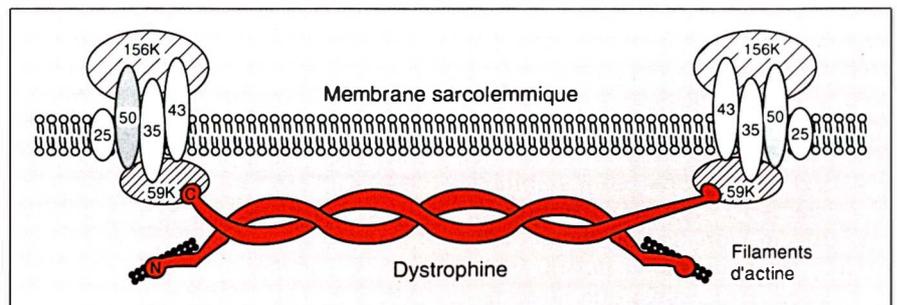


Figure 1. **Modèle d'association du complexe dystrophine-glycoprotéines.** La masse moléculaire de chacune des protéines du complexe est indiquée. La dystrophine est associée en homodimères antiparallèles et liée au complexe glycoprotéique par son extrémité carboxyterminale et aux filaments d'actine par son extrémité aminotermine. (D'après [5].)