

■■■ **Une clé et une serrure pour faire une plaque motrice.** *médecine/sciences* a déjà parlé du rôle de l'agrine dans la constitution des plaques motrices. En effet, cette protéine de 220kDa synthétisée par les motoneurons, transportée jusqu'aux terminaisons nerveuses et libérée au niveau des sites de contact avec la fibre musculaire, est indispensable à la concentration des récepteurs de l'acétylcholine sur le sarcolemme des plaques motrices. Une interaction entre l' α -dystroglycane et l'agrine avait été démontrée il y a environ deux ans (*m/s n° 10, vol. 10, p. 1042*). Le rôle de l'agrine apparaît aujourd'hui être encore plus important qu'on ne le pensait : l'invalidation des deux allèles du gène par recombinaison homologue, réalisée par l'équipe de J. Sanes (St-Louis, MO, USA), conduit à la naissance de souris mort-nées, dépourvus de toute jonction neuromusculaire et incapables, par conséquent, de respirer [1]. Ces résultats indiquent que l'agrine est complètement indispensable à la formation des plaques motrices. Restait à déterminer la nature du récepteur présent au niveau du sarcolemme, capable de relayer le signal de différenciation véhiculé par l'agrine. Ce récepteur n'est, en fin de compte, pas l' α -dystroglycane... en tout cas pas tout seul. Les chercheurs de la firme Regeneron montrent que le signal agrine nécessite la présence d'une protéine kinase musculaire dénommée MuSK (*muscle specific kinase*). MuSK n'est accumulée qu'à la jonction neuromusculaire et des souris déficientes en cette protéine kinase, obtenues par recombinaison homologue, ont à peu près le même phénotype que les animaux *agrine*^{-/-} [2]. La carence en MuSK ne modifie pas la différenciation musculaire mais empêche l'établissement des jonctions neuromusculaires. La MuSK est l'un des composants du récepteur fonctionnel de l'agrine; cela a été vérifié en montrant qu'exprimée à la membrane musculaire, elle permettait de lier fortement et rapi-

dement l'agrine. Le contact agrine/MuSK semble alors activer la phosphorylation par MuSK de diverses protéines, notamment le récepteur de l'acétylcholine [3]. Il est donc probable que le contact agrine/MuSK entraîne une cascade de réactions de phosphorylation essentielles pour la différenciation des synapses neuromusculaires. Reste maintenant à déterminer la nature des autres composants du récepteur de l'agrine : en effet, l'inaptitude de la MuSK à fixer l'agrine en dehors de son contexte de la membrane musculaire suggère que la kinase coopère avec d'autres sous-unités du récepteur; pourrait-il s'agir de l' α -dystroglycane? Par ailleurs, l'agrine n'est pas localisée uniquement au niveau des jonctions neuromusculaires; elle est également très abondante dans le cerveau, ce qui suggère qu'elle pourrait également jouer un rôle dans l'établissement des contacts synaptiques dans le système nerveux central. L'examen précis du cerveau des fœtus déficients en agrine devrait permettre de répondre à cette question.

- [1. Gautam M, *et al. Cell* 1996; 85: 525-35.]
- [2. DeChiara, *et al. Cell* 1996; 85: 501-12.]
- [3. Glass DJ, *et al. Cell* 1996; 85: 513-23.]

■■■ **Vers des fonctions pour la protéine prion PrP^C.** *médecine/sciences* a relaté l'absence d'effet de l'inactivation expérimentale du gène des prions chez la souris (*m/s n° 6, vol. 8, p. 604*) puis la maladie neurologique induite par la surexpression de prions (*m/s n° 4, vol. 10, p. 484*); aujourd'hui des équipes japonaises montrent qu'après invalidation de la totalité du gène des prions, des souris développent après 70 semaines un

syndrome cérébelleux dû à une atrophie considérable du cervelet avec perte sélective des cellules de Purkinje [1]. Il semble donc que le rôle de cette protéine ne se cantonne pas, évidemment, à permettre l'émergence d'une maladie mortelle chez l'homme, mais soit impliquée dans la survie des cellules de Purkinje. La différence entre les résultats actuels et ceux de 1994 pourrait provenir de l'utilisation de lignées différentes de souris ou des cellules ES utilisées pour invalider le gène *PrP*, ou encore du fait que l'expérience actuelle a remplacé la totalité du gène *PrP* alors que les expériences précédentes avaient interrompu le gène en laissant une partie de la séquence codante intacte. La fonction de la protéine PrP^C, très abondante dans les cellules de Purkinje, est encore largement inconnue. Le fait que les souris transgéniques soient normales au début et ne développent de troubles cérébelleux que tardivement est en faveur d'un rôle de PrP^C dans la survie des cellules de Purkinje. En outre, il a été montré que la PrP^C postsynaptique est nécessaire au maintien de la fonction des synapses inhibitrices dans l'hippocampe, ce qui suggère que la mort neuronale chez les souris *PrP*^{-/-} pourrait avoir une origine excito-toxique [2]. Autres lieux, autres moeurs... autres fonctions de la protéine PrP^C. Une équipe suisse de Zürich rapporte des anomalies du rythme circadien et du sommeil chez des souris au gène *PrP* invalidé [3] qui ne sont pas sans rappeler les profondes altérations des rythmes journaliers de nombreuses hormones et du sommeil chez les hommes atteints d'insomnie familiale fatale, une maladie neurologique héréditaire à prions (*m/s n° 10, vol. 11, p. 1499*).

- [1. Sakaguchi S, *et al. Nature* 1996; 380: 528-31.]
- [2. Whittington MA. *Nature Genet* 1995; 9: 197-201.]
- [3. Tobler I, *et al. Nature* 1996; 380: 639-42.]